

**Effizienz der Chemotherapie
kavernöser Lungentuberkulose**

**Ein mathematisches Modell
zur Differenzierung zwischen Therapiegruppen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Walter Schurig
aus Köln

Bonn 1989

EFFIZIENZ DER CHEMOTHERAPIE KAVERNÖSER LUNGENTUBERKULOSE

EIN MATHEMATISCHES MODELL

ZUR DIFFERENZIERUNG ZWISCHEN THERAPIEGRUPPEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Walter Schurig

aus

Köln

Bonn 1989

Angefertigt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter Prof. Dr. H.K. Schwabe

2. Gutachter Prof. Dr. M.P. Baur

Tag der mündlichen Prüfung 4. August 1989

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn

Direktor Prof. Dr. H. Dengler

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Grafikverzeichnis	8
0.0.0. Einleitung	9
1.0.0. Kavernenentwicklung	12
1.1.0. Mykobakterien	12
1.2.0. Morphologie der tuberkulösen Lungengewebsprodukte ...	15
1.3.0. Stadieneinteilung der Lungentuberkulose	17
1.4.0. Kavernenwachstum	19
1.5.0. Wachstumsmodelle für Tumoren aerober Zellen	20
1.6.0. Wachstumsmodell für tuberkulöse Lungengewebsprodukte	23
1.7.0. Hypothese zum postinitialen Kavernenwachstum	24
2.0.0. Kavernenregression unter Chemotherapie	26
2.1.0. Röntgenanatomie	26
2.1.1. Exsudative Form	27
2.1.2. Produktive Form	27
2.1.3. Verkalkte Form	27
2.1.4. Cirrhotische Form	27
2.1.5. Reaktivierte Form	28
2.1.6. Kavernöse Form	28
2.2.0. Chemotherapie der Tuberkulose	29
2.2.1. Isoniazid (INH)	30
2.2.2. Gluronazid (INH-G-Na)	31
2.2.3. Rifampicin (RMP)	31
2.2.4. Streptomycin (SM)	32
2.2.5. Ethambutol (EMB)	32
2.2.6. Pyrazinamid (PZA)	33
2.2.7. Kortikosteroide	33

2.3.0.	Einfluß von Zweitfaktoren	34
2.3.1.	Einfluß von Geschlecht	34
2.3.2.	Einfluß von Lebensalter	34
2.3.3.	Einfluß von Zusatzerkrankungen	35
2.4.0.	Beschreibung der Kavernenregression	36
2.4.1.	Registrierung des Kavernenschlußverhaltens	36
2.4.2.	Formale Beschreibung nach Batmanov	37
2.4.3.	Formale Beschreibung nach Schwabe	38
2.4.3.	Deskriptive Modellansätze und Prognoseformeln	40
3.0.0.	Ein Mathematisches Modell der Kavernenregression	42
3.1.0.	Motivation für das Modell	42
3.2.0.	Aussagebereich des Modells	43
3.2.1.	Erklärungsebene des Modells	44
3.2.2.	Beschreibungsebene des Modells	48
3.2.3.	Anwendungsebene des Modells	51
3.3.0.	Formale Modelleigenschaften	52
3.3.1.	Eigenschaften der Gompertzianischen Funktion G	52
3.3.2.	Anpassungen an G und Parameterschätzungen	57
3.3.3.	Die Vergleichsparameter ZEN und RIP	59
4.0.0.	Methodik und Auswertung	61
4.1.0.	Therapiegruppen	61
4.1.1.	Gruppe unter INH - 3-fach-Therapie	61
4.1.2.	Gruppe unter INHG-Na - 3-fach-Therapie	62
4.1.3.	Auswertung der Rohdaten	63

4.2.0.	Vorgehen bei der Auswertung	64
4.2.1.	Schätzungsalgorithmus und Berechnungen	64
4.2.2.	Interpolation der Meßwerte	65
4.2.3.	Zeitnormalisierungsparameter ZEN	66
4.2.4.	Verzögerungsparameter RIP und Wendepunkt	66
4.3.0.	Erläuterung des Auswerteschemas	67
4.3.1.	1. Zeilenabschnitt des Auswerteschemas	67
4.3.2.	2. Zeilenabschnitt des Auswerteschemas	68
4.3.3.	3. Zeilenabschnitt des Auswerteschemas	68
4.3.4.	4. Zeilenabschnitt des Auswerteschemas	68
4.3.5.	Auswertungstabelle und -Parameter	69
4.4.0.	Auswertung und grafische Darstellung	70
4.4.1.	Auswertungsgruppe unter INHG-Na - 3-fach-Therapie ...	71
4.4.2.	Auswertungsgruppe unter INH - 3-fach-Therapie	92
5.0.0.	Ergebnisse der Gruppenanalysen.....	143
5.1.0.	Deskriptive Adäquatheit der Schätzungen	143
5.2.0.	Vergleichbarkeit der Gruppen INH und INHG.....	145
5.3.0.	Vergleich von INH und INHG in unbereinigten Gruppen..	147
5.3.1.	Vergleich der Kavernenschlußzeiten.....	147
5.3.2.	Vergleich der Verzögerungen im Kavernenschluß.....	148
5.3.3.	Interpretation.....	149
5.4.0.	Vergleich von Schlußzeit und Verzögerung in INHG ...	150
5.5.0.	Vergleich von INH und INHG in bereinigten Gruppen....	152
5.5.1.	Vergleich der Kavernenschlußzeiten.....	152
5.5.2.	Vergleich der Verzögerungen im Kavernenschluß.....	153
5.5.3.	Interpretation.....	153

5.6.0.	Einfluß von Kortikosteroiden unter INHG.....	154
5.6.1.	Vergleich der Kavernenschlußzeiten.....	154
5.6.2.	Vergleich der Verzögerungen im Kavernenschluß.....	155
5.6.3.	Interpretation.....	155
5.7.0.	Einfluß des Acetylierer-Phänotyps unter INH.....	157
5.7.1.	Vergleich der Kavernenschlußzeiten.....	157
5.7.2.	Vergleich der Verzögerungen im Kavernenschluß.....	158
5.7.3.	Interpretation.....	158
5.8.0.	Sputumkonversion und Bakterienvernichtung unter INH..	159
6.0.0.	Weiterführende Fragen und Ausblick	162
6.1.0.	Einzelfälle.....	162
6.1.1.	Multifaktorielle Einflüsse.....	162
6.1.2.	Interaktionen zwischen Kavernen.....	165
6.1.3.	Gesamtverhalten von Kavernensystemen.....	166
6.1.4.	Hypothese eines labilen Gleichgewichts.....	169
6.2.0.	Prognostische Aussagen.....	176
7.0.0.	Zusammenfassung.....	177

Anhang A	INH - Rohdaten.....	181
Anhang B	INHG - Rohdaten.....	207
Anhang C	Tafel für $G(x) = \exp(1-\exp(x))$	233
8.0.0.	Literaturverzeichnis.....	235
9.0.0.	Abkürzungsverzeichnis.....	244
	Danksagung.....	245

Grafikverzeichnis

Verlaufstypen des Kavernenschlusses nach Schwabe.....	41
Verlaufstypen des Kavernenschlusses nach Batmanov.....	41
Standard-Normal-Kurve $G(x)$	49
Grafiken der Schätzungen für INH	73
Grafiken der Schätzungen für INHG	94
Kavernenschlußrate INH - INHG	146
Erster Kavernenschluß - Sputumkonversion	161
Grafiken der Schätzungen für Einzelfälle	164

0. Einleitung

Die Tuberkulose erscheint heutzutage in ihren verschiedenen Aspekten und vielfältigen Manifestationen eingehend erforscht und weitgehend bekannt.

Die manifeste Erkrankung durch Mykobakterium tuberculosis gilt als heilbar. Für den europäischen Bereich und die Industrieländer besteht eine fallende Inzidenz, Morbidität und Mortalität. Um 1850 betrug die Tubekulosesterblichkeit in Deutschland noch 750 auf 100,000 Einwohner; im Jahr 1914, lange vor der chemotherapeutischen Ära, belief sie sich auf 140 pro 100,000 Einwohner; heute auf 5 je 100,000 Einwohner.

Ihre vormals überragende Bedeutung für die Volksgesundheit der Industrieländer mit den anhängenden Fragen zur Invalidität hat die Tuberkulose verloren. Dementsprechend hat sich ein tiefgreifender Wandel in der Pneumologie vollzogen.

Es bestehen allerdings bedeutende Unterschiede zu den Entwicklungsländern. Hier liegen die ersten verlässlichen Daten aus Untersuchungen der WHO von 1950-1960 vor, die ein erheblich erhöhtes Infektionsrisiko gegenüber den Industrienationen belegen.

Die Tuberkulose verläuft ohne Chemotherapie bei etwa 50% der Erkrankten in einem Zeitraum von 2 - 5 Jahren tödlich, ein Viertel der Fälle wird zu chronisch Kranken, nur bei den restlichen 25% kommt es zur sogenannten "Defekt - Heilung". Bei ausreichender medikamentöser Behandlung beträgt die Heilungsquote über 90%.

Rassistische Unterschiede in der Tuberkuloseanfälligkeit lassen sich aufgrund der verfügbaren Daten bislang nicht schlüssig belegen. Es ist nicht auszuschließen, daß es sich bei Unterschieden in Morbidität und Mortalität ohne adäquate Behandlung um verschiedene An- und Abflutungstendenzen der laufenden Epidemien handelt.

Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf Chemotherapeutika sind dagegen anzunehmen [25].

So gehören Eskimos, Japaner und viele Asiaten häufig zu dem genetisch determinierten Phänotyp der "Schnellacetylierer", der unter Therapie mit Isoniacid eine höhere Inzidenz hepatotoxischer Nebenwirkungen und stoffwechselbedingt eine schlechtere Ansprechbarkeit aufweist.

Dennoch scheint die Erkrankung beherrschbar. Als Beispiel ist die Tuberkuloseepidemie der Eskimos in Grönland zu nennen, bei der unter hohem Aufwand eine Mortalität von 800 auf 100,000 Einwohner im Jahr 1950 bis auf 3 auf 100,000 im Jahr 1970 gesenkt werden konnte.

In den Industrienationen ist seit der Ausschaltung der bovinen Infektionsquelle durch wirksame Nahrungsmittelhygiene das Erregerreservoir der Mensch. Da aber die Infektion häufig inapparent verläuft, ist eine tuberkulosefreie Gesamtbevölkerung mit den bestehenden Methoden nicht zu erreichen.

Zudem kann durch vielfältige Einflußfaktoren die Resistenzlage des symptomfreien Bakterienträgers soweit geschwächt werden, daß die manifeste Erkrankung ausbricht.

So sind bei 80% der Tb-Kranken im Alter von 20-45 Jahren in der Vorgeschichte mittels psychometrischer Verfahren Belastungen psychischer oder sozialer Art nachweisbar (Kuha 1973 zit. aus Lock in [4] S. 207). Verschiedene andere Einflußfaktoren wie Alter, Geschlecht und hormonelle Einflüsse sowie Begleiterkrankungen sind eingehend untersucht (s. auch [4],[14],[15]). Als weiteres aktuelles Beispiel sei die erheblich erhöhte Prävalenz von Mykobakteriosen in AIDS-Patienten genannt. Der Verlauf ist hier häufig disseminiert, es wurden Keime aus fast allen Körperflüssigkeiten und inneren Organen isoliert. (Finegold & Baron 1986 [8]).

Die Frage nach der Effizienz der einsetzbaren Chemotherapie und der Prognose der Erkrankung hierunter rückt damit allgemein in den Vordergrund des Interesses.

Besondere Bedeutung für die Epidemiologie hat seit jeher die Lungentuberkulose und deren kavernöse Verlaufsform. Die Gefahr einer Hämoptoe mit erheblichem Blutverlust und das drastisch erhöhte Infektionsrisiko bei der offenen Lungentuberkulose sind traditionell wesentliche Gründe hierfür.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, Kriterien der Effizienz von Chemotherapie in Anwendung auf kavernöse Lungentuberkulosen unter verschiedenen antituberkulotischen Therapieregimen zu finden. Die Verläufe therapiebedingter Kavernenschrumpfungen weisen einige Charakteristika auf, die bereits zur Formulierung von deskriptiven, empirisch begründeten Modellansätzen geführt haben (Schwabe 1977 [44]; Schwabe 1981 [48],[49]; Henke 1983 [16]; Meller 1983 [17]).

Auf der Grundlage dieser zunächst rein empirischen Ansätze wird ein einfaches mathematisches Modell entwickelt, welches eine deskriptiv adäquate formale Beschreibung für den größten Teil der beobachteten Kavernenverläufe unter Chemotherapie liefert. Es sind hiermit unter Anwendung üblicher statistischer Verfahren Differenzierungen zwischen Therapiegruppen möglich. Unter inhaltlichen Annahmen sind schließlich erklärende Aussagen zur Effizienz der Chemotherapie ableitbar.

Zu den Überschriften und der Gliederung: Im Sinne der Lesbarkeit beziehen sich die Titel der Kapitel X, (X.0.0.) und die Überschriften der Abschnitte Y, (X.Y.0.) immer auf das jeweilig Behandelte. Der Inhalt wird stichwortartig umrissen. Die Kapitel werden schließlich kurz zusammengefaßt.

1.0.0. Kavernenentwicklung

Mikrobiologische und morphologische Grundlagen, Angaben über den Stadienverlauf, Hypothese zur postinitialen Entwicklung tuberkulöser Lungengewebsveränderungen.

1.1.0. Mykobakterien

Im folgenden Abschnitt werden abrißartig einige mikrobiologische Erkenntnisse über Mykobakterien in Struktur, Stoffwechsel und Interaktion mit der Umgebung zusammengestellt. Die Darstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, es sollen vorwiegend die für das Folgende relevanten Tatsachen genannt werden. (Bartmann in [4], S.1-20)

Die Mykobakterien bilden die Familie Mykobacteriaceae der Ordnung Actinomycetales. Im chemischen Aufbau haben sie Gemeinsamkeiten mit den Corynebacteria und Nocardiae.

Die Gattung Mykobacteria besteht aus geraden oder leicht gebogenen Stäbchen, 0,2-0,6 my.m breit und 1-10 my.m lang, die in einigen Entwicklungsstadien säure- und alkoholfest sind, fädige oder mycelartige Wachstumsformen bilden können, sich durch Querteilung vermehren, keine Endosporen oder Konidien bilden, und nicht beweglich sind. Sie sind nach Gram schlecht färbbar, müssen aber als grampositiv eingestuft werden.

Der Stoffwechsel ist aerob, Wachstum und Vermehrung finden unter aeroben Bedingungen statt. Im Ruhezustand können sehr lange Überlebenszeiten erreicht werden.

Die Mykobakterien gehören zu den prototrophen Mikroorganismen, die sich in vollsynthetischen Medien vermehren können. Sie benötigen nur einfache organische Moleküle als C-Quelle, einfache organische oder anorganische N-Quellen.

Es sind derzeit 38 Spezies der Gattung Mykobakterium akzeptiert. (Kubica 1978, Int. Committee 1978: aus Bartmann in [4], S.42). Den typischen Tb-Komplex bilden die Erreger der Tuberkulose beim Menschen, *M.tuberculosis* und *bovis* sowie deren Zwischenform *M.africanum*.

Die Generationszeit für *M.tuberculosis* in vitro unter günstigen Züchtungsbedingungen beträgt 14-24 h, für schnellwachsende Mykobakterien in der Größenordnung von 2-4 h. Intrazellulär verläuft die Vermehrung nach Phagozytose in Monozyten etwa halb so schnell wie in vitro. Virulenzgeminderte Stämme haben längere Generationszeiten als virulente. Unter in-vivo-Bedingungen werden zusätzliche Einflußfaktoren wie Ausscheidung, Verschleppen, und Abtötung wirksam. Es lassen sich demnach nur ungefähre Verdopplungszeiten angeben. Unter günstigen Verhältnissen liegen sie zwischen 14 und 24 h, im Durchschnitt jedoch geschätzt doppelt so hoch.

Für die Virulenz sind Bestandteile der Zellwand verantwortlich. Hierunter fällt auch der sogenannte Cord-Faktor, für den eine Korrelation zwischen der Bildung zopfartiger Verbände in vitro und der Virulenz gesichert ist.

Nach Eindringen in den Organismus werden Mykobakterien phagozytiert. In mononukleären Phagozyten behalten sie ihre Lebens- und Vermehrungsfähigkeit und lösen eine nekrotische Reaktion aus. Es kommt zur Granulombildung, einer massiven Ansammlung mononukleärer Phagozyten und vereinzelter Lymphozyten. Bei Reinfektionen tritt eine zellvermittelte Immunreaktion unter Beteiligung von T-Lymphozyten und aktivierten Makrophagen ein, die eine hohe Abtötungsrate von Keimen bewirkt.

Immunität bei intrazellulärer Infektion hat somit aktivierte Makrophagen und eine Granulombildung zur Voraussetzung. Die spezifische und unspezifische Immunantwort sind in einem Abwehrmechanismus miteinander verbunden.

Polysaccharide, Proteine und Peptide der Zellwand lösen eine gewebsgebundene allergische Reaktion aus.

Eine von Choucroun 1934 (Bube in [4] S.172) isolierte Lipoidpolysaccharidfraktion wird für die Bildung von epithelialen Zellen und Riesenzellen verantwortlich gemacht. Es spielt als Adjuvans eine Rolle bei der Sensibilisierung gegen Tuberkulin.

Zusammenfassend werden die allergische Entzündung und die nekrotische Reaktion durch Tuberkuloseproteine hervorgerufen, während Lipide für die charakteristische Herdbildung mit Epitheloidzellen verantwortlich gemacht werden.

Das Alter des infizierten Organismus, seine natürliche Resistenz und Immunität sind nachweislich von Einfluß (Simon in [4], S.405 ff.)

Das Erregerreservoir für *M.tuberculosis* ist nach Ausschaltung der bovinen Infektionsquelle der Mensch. Die wichtigste Quelle ist das Sputum, das Milliarden Erreger pro Milliliter enthalten kann. Im Experiment genügt für die Infektion das Eindringen eines einzigen Keims in die Alveole (Bartmann in [4], S.20).

1.2.0. Morphologie der tuberkulösen Lungengewebsprodukte

Es werden einige gesicherte Erkenntnisse über Morphologie und Morphogenese tuberkulöser Lungengewebsveränderungen zusammengestellt, soweit sie für das Folgende besonders wichtig erscheinen. Die Darstellung muß wie in 1.1.0 notwendigerweise unvollständig sein.

Bezüglich der Morphogenese der tuberkulösen Lungengewebsveränderungen ist seit Schmincke 1886 bekannt, daß am Ort der Initialinfektion so gut wie immer eine umschriebene Nekrose entsteht. Ohne diese sind keine weiteren pathologisch-anatomischen Äquivalente der stattgehabten tuberkulobakteriellen Infektion zu beobachten. (C. Weigert 1877, aus [13])

In wenigen Tagen entsteht eine exsudative Entzündung, im Fall der pulmonalen Affektion also ein umschriebene Pneumonie in Gestalt einer serös-zelligen Alveolitis. Sofern sie weiter beobachtbar ist, entwickelt sie eine besondere Typologie [13]:

- a) Es entsteht eine kleine Pneumonie lobulärer Dimension mit Hepatisation.
- b Das hepatisierte Exsudat wird nekrotisch, es verkäst.
- c Das Exsudat wird karnifiziert.
- d Es entsteht ein Epitheloidzellsaum am Rande der Verkäsung.

Histologisch-phänomenologisch können zwei Möglichkeiten der Weiterentwicklung unterschieden werden :

- a) Der Prozeß bleibt exsudativ, es treten immer neue Verkäsungen ein, diese werden von colliquativen Vorgängen abgelöst. Es entsteht so die "galoppierende Schwindsucht".
- b) Der Prozeß bleibt auf der Stufe des verkästen, hepatisierten Exsudates stehen. Es kommt zu einer Art Karnifikation mit Organisation durch Epitheloidzellen.

Hiermit ist der entzündliche Prozeß der Lunge in die Phase der spezifischen Entzündung eingetreten. Spezifische Entzündungen sind solche, die eine besondere abgrenzbare Ursache haben und mit einem charakterisierbaren Granulationsgewebe einhergehen. Bezüglich des tuberkulösen Prozesse bedeutet dies eine Gruppierung. Am Ort der pneumonischen Veränderung kommt es zu einer Auffüllung der Alveolengruppen durch Entzündungszellen, umgeben von einem Epitheloidzellwall in typischer Palisadenstellung (Arnold 1882), Riesenzellen (Langhans 1867) und Granulationsgewebe (Sandritter 1977 [11]).

(Zur Histopathogenese des Tuberkulum s. auch 0.1., [18], [23], [61]) Die primär exsudative, anschließend verkäste, schließlich durch Epitheloidzellen organisierte und palisadär eingeschlossene Pneumonie wächst durch Apposition der spezifischen Kapsel. Wenn dieser Volumenzuwachs eine "kritische Größe" erreicht, entsteht eine neue Verkäsung. Die kritische Größe liegt bei einer Herdgröße von 3x2x1 mm. (Doerr in [13] S.486)

Wenn diese Epitheloidzellproliferation entsteht, werden die zuvor noch vorhandenen elastischen Netze der interalveolären Septula gebrochen (Doerr in [13] S.486). Die Kontinuität der zentralen Verkäsung zum Organparenchym ist unterbrochen. Es ist hiermit also eine neue morphologische Entität entstanden. In der Dimension der kritischen Größe kann noch keine Lochbildung entstehen. Kavernen werden erst dann gebildet, wenn die verkästen, koagulationsnekrotischen Bezirke Kleinkirschgröße erreicht haben.

Das typische Bild des Tuberkuloms ist der Rundherd von annähernder Kugelgestalt. Durch schubweises Wachstum entsteht ein zwiebelschalenförmiger Aufbau. Im Zentrum der verkästen Nekrose finden sich keine Gefäße. Häufig bilden sich randständige Kavernisierungen und Verkalkungen.

In verkalkten Spitzenherden wurden in 15% der Fälle lebende Tb-Bakterien gefunden (Canetti 1946 zit. in [13] S.545). Eine Reaktivierung einer "ruhenden" Tuberkulose kann also bei Schwächung der Immunabwehr jederzeit erfolgen.

Falls das nekrotische Material ausgestoßen werden kann, kann es unter Colliquation des Käses zur Ausbildung einer Kaverne kommen (Schmincke 1927 zit. in [13] S.549). Die Sequestration erfolgt über einen Drainage-Bronchus oder es kommt zur Abszedierung mit lymphohämatogenem Abtransport.

Die Kavernenwand besteht vom Zentrum zur Peripherie hin gesehen aus zentral käsigen Nekrosen, tuberkelbakterienhaltigem Eiter und Zelltrümmern. Es folgen Fibrin, neutrophile Granulozyten, die pyogene Membran, die Epitheloidschicht mit Langhans-Riesenzellen, dann spezifisches gefäßreiches Granulationsgewebe, umgebende Lymphozyten und hyalinfibröses Bindegewebe. [18],[11],[13] Die morphologische Gestalt ist sehr unterschiedlich, lediglich bei kleinen Kavernen ist eine annähernde Kugelgestalt häufig.

1.3.0. Stadieneinteilung der Lungentuberkulose

Angaben zum Stadienverlauf spielen in der vorliegenden Arbeit eine untergeordnete Rolle; das folgende Schema mag zur zusammenfassenden Orientierung dienen.

Es werden nach heutiger Auffassung zwei Perioden des Tuberkuloseablaufs unterschieden, deren morphologische Äquivalente mit Sicherheit zu trennen sind:

- die primäre und die postprimäre Periode.

Es gibt abortive Stadien und sogenannte Stadieninterferenzen. Das folgende Schema geht auf die Rankesche Stadienlehre zurück und wurde unter Berücksichtigung klinischer und pathologisch-anatomischer Aspekte zusammengestellt. (Schmidt und Gaubatz; Schmincke, Pagel, Wurm in Doerr [13] S.515)

A. Primärperiode

Ghon'scher Herd und regionäre Lymphknotentuberkulose
:= tuberkulöser Primärkomplex .- hantelförmiges Infiltrat
im Sinne von K.E.Ranke

B. Postprimärperiode

I. Generalisationsstadium

1. Frühgeneralisation

- a) Simon'sche Spitzenherde
- b) Miliartuberkulose
- c) Typhobacillose Landouzy (unter Immundefekten)

2. Spätgeneralisation

- a) azinös-nodöse subapikale Streuherde
- b) Streuung groben Kornes (Aschoff-Puhl'scher Herd)
- c) infraklavikuläres Frühinfiltrat (Aßmann-Redeker-Simon)

II. Stadium der isolierten Organphtise

- 1. kavernisiert, knotig, infiltrativ-cirrhotisch-pigmentiert
- 2. netzig (Lymphangitis retikularis)

1.4.0. Kavernenwachstum

Mikrobiologische, morphologische Voraussetzungen

Die unter 0.1 und 0.2 zusammengestellten Angaben liefern auf mikrobiologischer und histomorphologischer Grundlage eine hinreichende Erklärung der Entstehung tuberkulöser Lungengewebsveränderungen:

a) Granulom, b) Tuberkulom, c) Kaverne

ad a) unspezifische Reaktion bei intrazellulären Infektionen

ad b) bakterielle Exotoxine lösen die Bildung von Zellnekrosen und Epitheloidzellen aus.
Spezifische Immunabwehr unter Beteiligung von aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten.
Appositionelles Wachstum durch schubweise ablaufende "Umgebungsreaktion", d.h. Nekrosen und Bildung von Epitheloidzellwällen, entsprechend der schubweisen Bakterienvermehrung.

ad c) Sequestration nach Colliquation der käsigen Nekrose über Drainagebronchus oder lymphohämatogen.
Typischer dreischichtiger Aufbau der Kavernenwand.
Das Wachstum der Kaverne erfolgt durch Apposition in ähnlicher Weise wie beim Tuberkel.

Hierbei scheint die Bildung von Epitheloidzellen wie von Nekrosen in einem gewissen Verhältnis zur Bakterienzahl zu stehen. Dies scheint plausibel, da der Reiz zur Bildung dieser Reaktion von den Keimen ausgeht, und die Menge freigesetzten Toxins pro Keim begrenzt ist.

Man kann also ein Gleichgewicht in der Bildung tuberkulöser Gewebsprodukte annehmen, das u.a. von der Anzahl der vermehrungsfähigen Keime abhängt.

Weitere Einflüsse auf ein solches Gleichgewicht z.B. durch Virulenz der Erreger und Abwehrlage des Organismus sind zu vermuten.

Trotz der genannten detaillierten Kenntnisse bleiben jedoch das Verhalten spezifischer Prozesse "im Großen" und möglicherweise dort vorhandene charakteristische Regelmäßigkeiten unklar.

1.5.0. Wachstumsmodelle für Tumoren aerober Zellen

Mathematische Modelle zur Beschreibung von Wachstumsvorgängen, diffusionstheoretischer Ansatz

Die formale Beschreibung von Wachstumprozessen stützt sich häufig auf mathematische Formalisierungen mit Differentialgleichungen.

Die einfachste solche DG (für Differentialgleichung) findet z.B. in der Beschreibung des Wachstums sich frei vermehrender Zellen Anwendung: hier wird beobachtet, daß die momentane Zuwachsrate proportional ist zum Volumen (der Anzahl) sich teilender Zellen.

Sei $V(t)$ das Volumen sich teilender Zellen zum Zeitpunkt t . Dann ist

$$dV/dt = L * V$$

mit der Proportionalitätskonstanten L als Wachstumsfaktor. Die Lösung dieser DG ist die bekannte Exponentialfunktion

$$V : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R} \text{ mit } t \mapsto V(t) = V'' * \exp(L * (t-t'))$$

und V'' als dem Volumen sich teilender Zellen zur Anfangszeit t' . Die Verdopplungszeit DT ist konstant mit $DT = \ln 2 / L$. (\ln bezeichnet den natürlichen Logarithmus.)

Die Beobachtung vieler Wachstumsvorgänge zeigt jedoch eine Abweichung von diesem Ansatz. Experimentelle solide Tumoren in Versuchstieren zeigen ein verzögertes Wachstum bei Größenzunahme.

Aufgrund diesbezüglicher Daten publizierte Anna Kane Laird 1964 und in einer Reihe weiterer Arbeiten einen DG-Ansatz, der eine bemerkenswert gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten über eine mehr als 1.000-fache Größenzunahme der Tumoren ergab. Der Ansatz wurde später auf verschiedene andere Wachstumsformen ausgedehnt. Die Grundüberlegung geht von einer zum Tumorumfang proportionalen Abnahme der Wachstumskonstanten im Lauf der Größenzunahme aus. (Laird 1964/65 [32],[33],[34]) Sie wird durch die beiden einfachen DG'en beschrieben:

$$dG/dt = L * G \text{ und } dL/dt = -m * L$$

(Gompertz 1825, aus Laird 1964 [32]) L ist hier die proportionale Wachstumsrate als Funktion der Zeit und wird selbst durch eine DG ausgedrückt. Das Übrige ist analog dem ersten Ansatz. Eine Lösung dieses DG-Systems ist die sogenannte Gompertzianische Funktion

$$G : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R} \text{ mit } t \mapsto G(t) = G'' * \exp(1/m * (1 - \exp(-m*t)))$$

G'' bezeichnet analog zum ersten Ansatz die Anfangsgröße, 1 und m sind Konstanten. Es sind zwei verschiedene Interpretationen dieser Funktion möglich. Zur Verdeutlichung wird das DG-System in einer Gleichung zusammengefaßt:

$$dG/dt = 1 * \exp(-m*t) * G$$

Der rechte Ausdruck läßt sich auf zwei Arten in Klammern setzen:

$$dG/dt = (1 * \exp(-m*t)) * G$$

$$dG/dt = 1 * (\exp(-m*t) * G)$$

Nach der ersten Klammerung ist die Verzögerung des Wachstums durch eine Zunahme der Generationszeit bei gleichbleibendem Anteil sich teilender Zellen bedingt.

Dies kann z.B. durch Altern oder Malignitätsminderung eintreten.
(Braun 1978 [5])

Nach der zweiten Klammerweise findet eine Verminderung der reproduktionsfähigen Zellen statt.

Eine mögliche Erklärung kann bei aerobem Stoffwechsel in einem Sauerstoffmangel der zentral gelegenen Zellen liegen.

Überschreitet die Asphyxie den überlebensnotwendigen "kritischen" Grenzwert, tritt eine Zellnekrose ein.

Die beiden Interpretationen schließen sich nicht gegenseitig aus, liefern aber verschiedene Erklärungen für die Beobachtungen.

Auf der Grundlage der zweiten Interpretation obigen Ansatzes entwickelte C. Barton 1965 ein Modell zur Beschreibung des Verhaltens solider Tumoren unter folgenden Annahmen:

(Barton 1966 [20])

-Der Tumor hat Kugelgestalt.

-Die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen ist auf der Kugeloberfläche gleichmäßig, darunter erfolgt sie durch Diffusion.

-Die Stoffwechselrate der Zellen ist unabhängig von der Sauerstoffspannung oberhalb eines kritischen Werts für das Eintreten einer Nekrose.

Unter diesen Voraussetzungen ergibt sich:

-Es gibt einen kritischen Radius für das erstmalige Eintreten einer Nekrose des Tumorkerns.

-Bei weiterer Größenzunahme nimmt die Dicke der Schicht vermehrungsfähiger Zellen nahe der Kugeloberfläche ab und strebt gegen einen konstanten Wert.

-Für Tumorradien über dem 5-6-fachen kritischen Radius beträgt dieser Wert 58 % des kritischen Radius.

Die von diesem Modell vorausgesagten Ergebnisse decken sich hinreichend genau mit den Voraussagen durch die Gompertzianische Funktion bis zu einer 1.000-fachen Größenzunahme.

Damit kann die sogenannte Diffusions - Begrenzungs - Theorie als vereinbar mit der Gompertzianischen Wachstumsfunktion gelten.

1.6.0. Wachstumsmodell für tuberkulöse Lungengewebsprodukte

Übertragung des diffusionstheoretischen Ansatzes auf Wachstumsvorgänge von tuberkulösen Lungengewebsveränderungen

Die genannten Ergebnisse lassen sich in folgender Weise auf tuberkulöse Lungengewebsveränderungen übertragen:

Der morphologische Aufbau ist relativ gleichförmig unabhängig von der jeweiligen Stadienzuordnung. Daher kann diese im Folgenden vernachlässigt werden.

Das Wachstum erfolgt zwar schubweise, aber im zeitlichen Mittel gleichmäßig.

Die spezifische Lungengewebsveränderung wird als Gesamtheit betrachtet.

Bakterienzahl und Ausdehnung der spezifischen Gewebsprodukte stehen in einem annähernden Gleichgewicht .

Kleine Tuberkulome oder Kavernen haben oft annähernde Kugelform.

Die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen erfolgt anfangs durch reich vaskularisiertes Granulationsgewebe "von außen". Später kommt es zur Obliteration der Gefäße und Bronchien. Hierdurch wird gegenüber "dem Inneren", der weitgehend gefäßfreien Epitheloidzell- und Nekrose- Schicht sowie der käsigen Nekrose idealisierterweise eine Oberfläche geschaffen. (Das Phänomen unter der INH-Medikation war die Rekanalisierung der Gefäße in tuberkulösen Gewebsprodukten.)

Innerhalb der Verkäsung findet ein Zelluntergang durch Asphyxie statt. Es finden sich hier außerdem zwar lebensfähige, nicht aber proliferierende Mykobakterien.

Es existiert eine kritische Größe für das Eintreten weiterer Nekrosen nach der initialen: diese wird mit $3 \times 2 \times 1$ mm angegeben. (Doerr in [13] S.486) Es sind demnach die Modellannahmen der Diffusions-Begrenzungs-Theorie von Barton im Zusammenhang mit der Wachstumstheorie, wie sie durch die Gompertzianischen Funktionen nahegelegt wird, auf tuberkulöse Lungengewebs-Veränderungen und deren Wachstum übertragbar.

1.7.0. Hypothese zum postinitialen Kavernenwachstum

Mit postinitialem Wachstum ist das Wachstumsverhalten "im Großen"- nach der Initialnekrose gemeint.

Die Diffusions-Begrenzungs-Theorie nach Barton auf der Grundlage des Gompertzianischen Wachstumsmodells kann nach 1.6. auf tuberkulöse Lungengewebsveränderungen angewandt werden.

Gesucht sind empirisch überprüfbare Aussagen, die das Modell widerlegen oder stützen.

Aufgrund des Voranstehenden kann der kritische Radius nach Bartons Theorie unter idealisierter Annahme einer Kugelgestalt mit ca. 1 mm angegeben werden.

Es folgt demnach für die durch Diffusion ernährte Schicht von lebenden Epitheloidzellen und teilungsfähigen Bakterien eine Dicke von 0,58 mm.

Angaben über die durchschnittliche Dicke dieser Schicht waren nicht auffindbar, zur vorläufigen Überprüfung wurde daher ein Standardwerk der Histopathologie herangezogen.

(Sandritter 1977 [11])

Hier betrug die aus den Abbildungen entnommene Schichtdicke zwischen 0,36 und 0,66 mm.

Dieses völlig vorläufige Ergebnis steht also zumindest der Größenordnung nach nicht im Widerspruch zu der Vermutung, daß Diffusionsvorgänge einen Teil des Verhaltens von tuberkulösen Lungengewebsveränderungen "im Großen" erklären könnten.

Dieses Kapitel dient zur Vergegenwärtigung mikrobiologischer und pathomorphologischer Grundlagen;

weiter wird die Motivation zur Entwicklung formaler Modelle veranschaulicht, mit denen aufgrund bekannter Tatsachen aus den entsprechenden Grundlagenwissenschaften nach mathematischer Formalisierung empirisch überprüfbare Aussagen gewonnen werden. Damit genügen solche Modelle grundsätzlich dem wissenschaftstheoretischen Grundpostulat der Falsifizierbarkeit.

Sammlungen von komplexen Beobachtungstatsachen werden so durch Einführung von Ordnungsprinzipien überschaubar und günstigenfalls vergleichbar.

2.0.0. Kavernenregression unter Chemotherapie

Röntgenanatomie, Chemotherapie der Tuberkulose, Einflüsse durch Zweitfaktoren, Kavernenregression

2.1.0. Röntgenanatomie

Untersuchungsmethoden

Exsudative, Produktive, Verkalkte, Cirrhotische, Reaktivierte, Kavernöse Form

Die nichtinvasive Standardmethode zur Beurteilung von Lungengewebsveränderungen ist die Röntgenuntersuchung. Hier hat das von Bocage 1921 und Grossmann 1925 entwickelte Schichtaufnahmeverfahren zur Beurteilung tuberkulöser Prozesse und insbesondere der Kavernengröße seine Bedeutung bis heute behalten.

Sämtliche Untersuchungen über das Kavernenverhalten basieren bis dato auf den so gewonnenen Daten.

Die Computertomographie hat bislang keine wesentlichen neuen Aufschlüsse erbracht.

Ob neue bildgebende Verfahren, besonders die Kernspinsresonanztomographie mit ihrer feinen Auflösung wasserhaltiger Strukturen, neue Erkenntnisse liefern, ist noch eine offene Frage.

Die mit der Schichttomographie gewonnenen Ergebnisse lassen sich nach Qualitätsdiagnosen in der Pathomorphologie unterteilen: (nach Alexander-Baer 1950 [2])

2.1.1. Exsudative Form

Die exsudativen Herde bilden im Röntgenbild weiche homogene Schatten mit verwaschener Begrenzung; durch Überlagerung entstehen vielfältige Formen, durch Konfluenz der Herde werden größere Areale verschattet.

Sie entsprechen pneumonischen Infiltraten.

2.1.2. Produktive Form

Diese ergibt rundliche Fleckschatten mit scharfer Konturierung; der Herd bleibt entsprechend der Histomorphologie häufig isoliert und neigt weniger zur Konfluenz.

Hierunter werden subsummiert: Tuberkulom, Miliarer Tuberkel, "spezifischer " tuberkulöser Rundherd.

Die Lokalisation ist zu 95% das apikale und posteriore Oberlappensegment sowie das apikale Unterlappensegment.

Dies entspricht den Zonen geringster Durchlüftung mit den besten Bedingungen für das Haften der Keime [13].

2.1.3. Verkalkte Form

Der Verkäsung kann die Verkalkung folgen; diese ist im Röntgenbild gut abgrenzbar und differenzierbar. Sie ist häufiger im Rahmen der postprimären Tuberkulose. Früher galt sie als weitgehend typisch für die Tuberkulose, kommt bei verschiedenen anderen Erkrankungen jedoch ebenfalls vor.

2.1.4. Cirrhotische Form

Hier steht eine narbige Bindegewebsbildung im Vordergrund. Es kommt zur Fibrosierung, Schrumpfung und Induration des umgebenden Parenchyms, häufig mit stark protrahiertem Verlauf über Jahre. Es entstehen strahlige Verschattungen und umgebendes Emphysem .

2.1.5. Reaktivierte Form

Diese Diagnose ist nur aus der Kenntnis von Vorbefunden und klinischer Daten möglich.

2.1.6. Kavernöse Form

Dünnwandig sind häufig die frischen Kavernen mit einem zarten Infiltrations- und Atelektasesaum.

Dickwandige Kavernen sind durch frische entzündliche Reaktionen der Umgebung bedingt oder durch einen Blähmechanismus mit Kompression des umgebenden Parenchyms.

Indurationen mit vernarbender Randumgebung erzeugen starre Kavernen mit starker Tendenz zum Persistieren.

Als Sonderform ist die tuberkulöse Resthöhle als Resultat der sogenannten offenen Kavernenheilung anzusehen. Diese ist charakterisiert durch Sputumnegativität bei röntgenologisch bestehendem Hohlraum.

Ob es sich um eine eigene Art von Kavernen handelt, ist umstritten. Es ist zu berücksichtigen, daß in 62,9 % von 154 gereinigten Kavernen noch Erreger nachgewiesen wurden (Elemanov 1974 [24]). Einige Autoren sehen sie als Durchgangsstadium zum endgültigen Verschuß an (Schwabe 1981 [48]).

Eine Beurteilung der Aktivität des tuberkulösen Prozesse ist mit rein röntgenologischen Kriterien nicht möglich; sie kann nur unter Berücksichtigung klinischer Parameter erfolgen.

2.2.0. Chemotherapie der Tuberkulose

Geschichtliche Entwicklung, Kombinationstherapie, Isoniazid, Gluronazid, Rifampicin, Streptomycin, Ethambutol, Pyrazinamid, Kortikosteroide, heterogene Einflußfaktoren

Der Beginn einer spezifischen Chemotherapie der Tuberkulose datiert in die Jahre 1943/44 . S.A. Waksman et al. isolierten das Streptomycin als erstes antituberkulotisch wirksames Antibiotikum. Schon 1942 hatte G. Domagk tuberkulostatische Eigenschaften der Thiosemicarbazone entdeckt.

Ein weiterer Meilenstein ist 1952 die Einführung des Isoniazid in die Therapie. Die Substanz wurde bereits 1912 synthetisiert und beschrieben. Sie erwies sich in Wirksamkeit und Verträglichkeit den bisherigen Mitteln als weit überlegen und ist noch heute ein Mittel der ersten Wahl.

Die rasche und ausgeprägte Resistenzentwicklung auch unter INH gab Anlaß zur Entwicklung der Kombinationstherapie. Unter der gleichzeitigen Gabe mehrerer Antituberkulotika wurden Resistenzen weitgehend vermieden. Es hat sich heute eine Dreifachauswahl aus Isoniazid (INH), Streptomycin (SM), Rifampicin (RMP), Ethambutol (EMB) und Pyrazinamid (PZA) in der Standardtherapie durchgesetzt. INH, RMP und PZA sind bakterizid, d.h. sie wirken irreversibel zerstörend auf proliferierende, z.T. auch auf ruhende Keime, die übrigen wirken bakteriostatisch.

Zusätzlich findet häufig eine begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden statt.

(Bartmann 1963 [3]; Heymer, A. u. Schwabe, H.K. 1966 [30]; Jungbluth und Reimers in [4], S.559 ff.; Schwabe, H.K. 1960-1962 [43]; Tünnerhoff, F.K. u. Schwabe, H.K. 1961-1962 [57]; Tünnerhoff, F.K. Schwabe, H.K. u. Dobstadt, H.P. 1963 [58])

2.2.1. Isoniazid (INH)

INH ist in therapeutisch erreichbaren Konzentrationen wirksam gegen *M. tuberculosis*, *M. bovis* und *M. leprae*. INH wirkt auch in vivo bakterizid auf proliferierende Keime, ruhende Bakterien werden dagegen nur langsam abgetötet. INH wirkt sowohl auf extra- wie auf intrazellulär gelagerte Mykobakterien.

Unter Monotherapie entwickelt sich rasch eine Resistenz. Es besteht keine Kreuzresistenz zwischen INH und den anderen Antituberkulotika.

Nach oraler oder intramuskulärer Gabe wird es rasch bis zu 80 % resorbiert, der maximale Serumspiegel wird nach ein bis zwei Stunden erreicht, die Serumeiweißbindung beträgt 20-30 %. INH wird rasch und gut verteilt, in den Organen und Körperflüssigkeiten finden sich 50-100 % der Serumwerte. In der käsigen Nekrose werden geringere Konzentrationen gemessen.

(K.Bartmann 1963 [3] S.)

Nach klinischer Beobachtung (Schwabe 1977 [44]) hat die intravenöse Gabe den Vorteil, daß bei erhaltener Verträglichkeit höhere Gesamtkonzentrationen erreichbar sind.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften werden entscheidend vom Inaktivierungstyp bestimmt, dem sogenannten Acetyliererstatus. Man unterscheidet Schnell-, Intermediär- und Langsam- Acetylierer. Die biologische Halbwertszeit beträgt bei Schnellinaktivierern 1 h, bei Langsaminaktivierern 3 h. Abhängig hiervon ist die maximale Serumkonzentration; diese ist beim Schnellinaktivierer etwa halb so hoch wie beim Langsaminaktivierer.

In der Bundesrepublik Deutschland sind etwa 60 % der Bevölkerung Langsam- und 40 % Schnellinaktivierer ([4] S.559 ff.)

Das INH wirkt durch Beeinträchtigung des Bakterienstoffwechsels, es wird irreversibel in das langsam wachsende Mykobakterium aufgenommen und bewirkt eine Kumulation von Nikotinsäure mit kompetitiver Hemmung des enzymatischen Systems. Als Folge tritt eine Vitalitätsschädigung ein.

Im Vordergrund der zahlreichen Nebenwirkungen steht die hepatotoxische Wirkung, die auch durch parenterale Gabe nicht vermieden werden kann. Weitere Nebenwirkungen mit z.T. erheblichen Beeinträchtigungen sind z.B. periphere Polyneuritiden, zentralnervöse Störungen, epileptogene Wirkung, kardiovaskuläre Störungen und diabetogene Wirkung. Für die toxische Wirkung werden aktivierte Metaboliten angeschuldigt, vor allem das Acetylhydrazin; von den sechs Hauptmetaboliten sind nur die in geringer Menge entstehenden Hydrazone tuberkulostatisch wirksam.

2.2.2. Gluronazid (INH-G-Na)

Das INH-Derivat D-Glucuronsäure-Isonicotinoyl-Hydrazin-Na besitzt eine klinisch bekannte bessere Verträglichkeit gegenüber INH. Es kann intravenös infundiert und oral appliziert werden. Nach neuesten Ergebnissen ist INH-G-Na in vivo stabil. Nach Infusion ließ sich im Serum nur das nicht gespaltene INH-G-Na nachweisen, nicht dagegen freies Isoniazid oder acetylierte Metaboliten. (Musch et al.1989 [36]) Für die Therapie ergeben sich weitreichende Konsequenzen: es wird sowohl der Abfall des Serumspiegels durch Metabolisierung insbesondere bei Schnellinaktivierern, als auch die hepatotoxische Wirkung vermieden.

2.2.3. Rifampicin (RMP)

RMP ist ein Breitbandantibiotikum mit Wirkung auf *M.tuberculosis*, *bovis* und *leprae* und atypische Mykobakterien sowie auf grampositive und -negative Keime. Es wirkt bakterizid auf proliferierende extra- und intrazelluläre Keime, in geringem Maß auch auf ruhende Keime. Primärresistenzen sind sehr selten, eine Sekundärresistenz entwickelt sich unter Monotherapie rasch, es besteht keine Kreuzresistenz.

Nach oraler Gabe wird es rasch und fast vollständig resorbiert, Bedingung für eine 100 %ige Resorption ist Nüchterneinnahme. Es kommen auch hier hepatotoxische Nebenwirkungen sowie gastrische Beschwerden und allergische Reaktionen (Flu-Syndrom) vor. Es bestehen zahlreiche Interaktionen mit Medikamenten.

2.2.4. Streptomycin (SM)

SM gehört zu den Antibiotika der Aminoglykosidgruppe, der Wirkungsbereich erstreckt sich auf grampositive und -negative Keime sowie Mykobakterien und in unterschiedlichem Maß auf atypische Mykobakterien.

Es besitzt bakterizide Wirkung auf proliferierende extrazelluläre Keime und eine geringere Wirkung auf ruhende Keime.

In 2,9 % besteht eine Primärresistenz, mit Aminoglykosiden liegt eine Kreuzresistenz vor.

Die Gabe erfolgt parenteral.

Wichtigste Nebenwirkung ist die Ototoxizität aufgrund einer membranschädigenden Wirkung.

2.2.5. Pyrazinamid (PZA)

Die Wirkung ist auf M.tuberculosis beschränkt. Die Wirksamkeit ist vom pH abhängig, optimal im sauren Bereich bei etwa pH 5. PZA wirkt bei physiologischem pH bakteriostatisch auf extra- und intrazellulär gelagerte Bakterien, bei saurem pH bakterizid. Damit hat es besondere Bedeutung bei exsudativen Tuberkulosen durch seine Penetrationsfähigkeit in die (saure) käsige Nekrose. Primärresistenz ist selten, jedoch bildet sich eine Sekundärresistenz nach Monotherapie. Kreuzresistenzen bestehen nicht. Mit 2-3 % treten dosisabhängige Leberschäden auf, die nach Absetzen fast stets reversibel sind.

Weitere Nebenwirkungen sind ein reversibles rötlich gelbes Hautkolorit, Hyperurikämie, zentralnervöse und endokrine Störungen.

2.2.6. Ethambutol (EMB)

Die antibakterielle Wirkung ist auf Mykobakterien beschränkt, außer *M.tuberculosis* und *bovis* werden viele atypische Formen von Mykobakterien erfaßt.

EMB wirkt bakteriostatisch auf intra- und extrazellulär gelegene Keime. Primärresistenzen sind selten, es besteht keine Kreuzresistenz zu anderen Antituberkulotika.

Nach oraler Gabe erfolgt rasche Resorption zu 80 %, die maximale Serumkonzentration wird nach 2 h erreicht.

Es findet eine besondere Anreicherung in der Lunge statt, dort werden bis zu 10- fach höhere Konzentrationen als im Serum erreicht. Die biologische Halbwertszeit beträgt etwa 4 h.

Wichtigste Nebenwirkung ist die Neuritis nervi optici. Neben einer vollständig reversiblen Form kommt eine unvollständig reversible Form mit Retrobulbärneuritis, nachfolgender Papillenatrophie, Farbempfindungsstörung und z.T. erheblicher Visusminderung sowie bleibenden Skotomen vor.

2.2.7. Kortikosteroide

Die genannten Antituberkulotika werden häufig ergänzt durch Kortikosteroide, z.B. Fluocortolon, dem ein antiphlogistischer, antiproliferativer und antifibrinogener Effekt zugeschrieben wird. Es besteht eine ausgeprägte Interaktion mit RMP, die zur Gabe höherer Corticoiddosen zwingt.

Kontrollierte klinische Studien weisen darauf hin, daß Corticoide "schnellere röntgenologische und klinische Besserungen ... und ... schnelleren Kavernenschluß" erbringen.

(Johnson et al.1965, 1967 [31])

Diese Ergebnisse wurden später in Zweifel gezogen. Übereinstimmung besteht jedoch in Bezug auf die Linderung von chemotherapeutischen Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen der Corticoide selbst sind hinlänglich bekannt.

2.3.0. Einfluß von Zweitfaktoren

Geschlecht, Lebensalter, Zusatzerkrankungen

Es werden ohne Anspruch auf Vollständigkeit nur die für die spätere Auswertung interessanten möglichen Einflußfaktoren genannt.

Gemeinsames Merkmal aller Einflußfaktoren ist die Beeinflussung der Resistenzlage des Organismus.

Die genannten Faktoren sind z.T. nur für die Primärtuberkulose gesichert, annehmbar aber auch auf die postprimäre Form übertragbar.

2.3.1. Einfluß von Geschlecht

Mittels statistischer Methoden unter Berücksichtigung serologischer Untersuchungen wurde nach der Geschlechtsreife eine signifikant geringere Morbidität und Mortalität an Tb von Frauen gegenüber Männern gesichert. (Popp 1977 in [4] S.300)

Dank einer differenten hormonellen Stimulation vermag der weibliche Organismus die genetisch fixierte individuelle natürliche Resistenz besser zu realisieren als der männliche. Dies schlägt sich auch in günstigeren Verläufen unter Therapie nieder. (Popp in [4] S.301; Grzybowski et al.1968, aus Popp in [4] S.301)

2.3.2. Einfluß von Lebensalter

In der vorliegenden Untersuchung beschränkt sich die Alterszugehörigkeit auf Jugend, mittleres Lebensalter und Senium. Es scheint gesichert, daß die Resistenz im Senium einen Rückgang erfährt (Popp in [4] S.299).

2.3.3. Einfluß von Zusatzerkrankungen

- Diabetes Mellitus

Als Stoffwechselkrankheit spielt der D.M. die Hauptrolle in der Begünstigung der Progredienz einer Tb. Je schwerer die Stoffwechsellentgleisung, desto schwerer der Erkrankungsverlauf. Tuberkulöse Diabetiker neigen zu Hyperglykämien; einem Koma können Exazerbationen folgen.

(Simon in [4] S.408, Bertram 1953 zit. aus [4] S.411)

Es kann demnach ein ungünstiger Einfluß auf den Heilungsverlauf nicht ausgeschlossen werden. (Duvier 1986 [15])

- Silikose

Der ungünstige Einfluß auf Tuberkulose -Infektion und -Verlauf ist allgemein bekannt und gesichert. (Simon in [4] S.473 ff.)

- Infektionskrankheiten

Diese können einer Tb Vorschub leisten in dem Maß, wie sie die Resistenz mindern. Besondere Bedeutung haben Maserninfektionen. Ein ungünstiger Einfluß auf den Heilungsverlauf ist anzunehmen. Gleiches gilt für andere Virusinfektionen (z.B. "Virusgrippe").

- Immundefekte

Durch die Resistenzschwächung entstehen schwerere Verläufe bei erworbenen wie auch konnatalen Immundefekten, z.B. Down-Syndrom. (Simon in [4] S.410)

Es ist ein ungünstiger Einfluß auf die Chemotherapie nicht auszuschließen.

- Konnatale Herzfehler und andere Herz- Kreislaufferkrankungen

Konnatale Herzfehler ändern die Prognose der Tb nicht (Renovanz 1958 in [4] S.410), ebenso ist ein Einfluß anderer Herz- Kreislaufferkrankungen wie arterielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit auf den Verlauf nicht anzunehmen, solange keine Resistenzschwächung vorliegt.

2.4.0. Beschreibung der Kavernenregression

Registrierung des Kavernenschlußverhaltens

Formale Beschreibung des Kavernenschlußverhaltens nach Schwabe und Batmanov, Deskriptive Modellansätze und Prognoseformeln

2.4.1. Registrierung des Kavernenschlußverhaltens

Eine erste systematische Registrierung des Kavernenschluß-Verhaltens wurde durch M.Barabas und M.Böszörmenyi 1960 vorgenommen [19]. Sie entwickelten zu diesem Zweck das Verfahren der sogenannten Tomo-Dynamographie, in dem tomographische Röntgenaufnahmen in repräsentativen konstanten Schichten trickfilmartig zusammenmontiert wurden.

Das Hauptinteresse lag in der Darstellung mechanischer Einflußfaktoren, vor allem des Drainagebronchus.

Es konnte die Rolle von Ventilstenosen und einer dem beschleunigten Kavernenschluß vorausgehenden Erweiterung des Drainagebronchus demonstriert werden.

Demnach ist " eine vernichtete Kaverne nicht das Endresultat eines gleichmäßigen, ständigen Schrumpfens der Höhle, sondern ein äußerst komplizierter Vorgang, ... in dessen Verlauf die Kaverne abwechselnd größer oder kleiner wird... Auch bei einer stetigen Regression kann eine Kaverne vorübergehend größer werden, ohne das dies auf die Wirkungslosigkeit der Chemotherapie deutet."

Der langfristige Trend zum Kavernenschluß unter Chemotherapie kann demnach in jedem Stadium durch kurzfristige Schwankungen gestört werden.

Das Ausmaß dieser Schwankungen kann erheblich sein, eine Schwankungsbreite ist nicht bekannt; ebenso ist keine Zuordnung des Schwankungsausmaßes zum jeweiligen Stadium der Kavernenschrumpfung bekannt.

2.4.2. Formale Beschreibung nach Batmanov

Batmanov et al. stellten 1975 eine systematische Einteilung des Größenverhaltens von Kavernen unter Chemotherapie vor [21]. Es wurden monatliche Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Sie fanden vier Verlaufstypen der Größenkurven:

- I. schneller Schluß innerhalb von 3 Monaten mit exponentieller Größenabnahme.
- II. verzögerter Schluß nach mehr als 3 Monaten mit gleichem Verlauf wie unter i.
- III. "undulierender" Verlauf mit konkavem Beginn der Größenkurve, anschließend beschleunigtem konvexem Abfall, und erneuter konkaver Verzögerung vor dem endgültigen Schluß.
- IV. konstanter Verlauf ohne Schließungstendenz.

Der Verlauf unter I. wurde als Zeichen adäquater Therapie gewertet, die Verlaufsformen II. und III. als Anlaß zur Therapiekorrektur, die IV. te Form als Grund zur chirurgischen oder anderweitigen Behandlung.

Die Typen I. und II. traten in 72 % von 102 Fällen auf und lieferten einen ersten Ansatz zur Berechnung der Prognose und des Kavernenschlusses.

Der scheinbare Widerspruch der Ergebnisse von 2.4.1. und 2.4.2. liegt darin, daß durch die Wahl des Röntgenintervalls bei Batmanov eine Betrachtung im zeitlichen Mittel erfolgte, während durch die kurzen Intervalle bei Barabas die kurzfristigen und zum Teil erheblichen Schwankungen trotz vorhandenen langfristigen Trends deutlich wurden.

Die Beschreibung des Kavernenverlaufs im Sinne der obigen funktionalen Beziehungen ist also als das Ergebnis einer Glättung der Verlaufskurve aufzufassen, bei der stochastische Einflüsse durch zeitliche Mittelung ausgeglichen werden.

2.4.3. Formale Beschreibung nach Schwabe

Aufgrund eigener klinisch-empirischer Beobachtung erarbeitete H.K. Schwabe eine ähnliche systematische Einteilung möglicher Kavernenregressionen unter Chemotherapie, die 1977 erstmals vorgestellt wurde. (Schwabe 1977 [44])

Es wurden zunächst vier Verlaufstypen unterschieden:

1. schnelle Rückbildung mit fast linearer Größenabnahme
2. langsamere Rückbildung mit annähernd exponentieller Abnahme
3. verzögerte Rückbildung mit Kavernenschluß
4. irreguläres Verhalten mit Verkleinerung und Vergrößerung
 4. wurde später weiter unterteilt in
 - 4.a.in ein sogenanntes open-negative-Syndrom übergehende Kavernen mit nicht abschätzbarem, unterschiedlichem Verhalten und schwankenden Kavernengrößen (Blähmechanismen)
 - 4.b.in ein sogenanntes open-negative-Syndrom übergehende Kavernen ohne Kavernenschluß, z.T. auch mit bakteriell positiven Rezidiven

Die Datengewinnung basierte auf retrospektiven und später auch prospektiven Analysen der repräsentativen Schichtaufnahmen, in denen die Kavernengröße durch ihre beiden größten aufeinander senkrecht stehenden Durchmesser geschätzt wurde.

Die so gewonnenen Einzelverläufe wurden in der Auswertung zu Klassen nach Kavernenschlußzeit, Therapieart und zusätzlichen Einflußfaktoren wie Kavernenzahl u.a. zusammengefaßt.

An diese gruppierten Daten wurde nach der Gauß'schen Methode der kleinsten Quadrate eine Exponentialfunktion angepaßt.

Aus dem Richtungswinkel der bei halblogarithmischer Darstellung entstehenden Geraden wurde die voraussichtliche Schlußzeit als wesentliches prognostisches Kriterium geschätzt. Hierbei ergaben sich trendmäßige Unterschiede in den betrachteten Gruppen.

Für die behandelbaren Kavernen galt also:

In erster Näherung besteht ein annähernd exponentieller Verlauf der Kavernenregression.

Auf dieser empirisch gewonnenen Grundlage wurde in den folgenden Jahren bis heute eine Vielzahl von Arbeiten mit zum Teil sehr großen Kollektiven bis 1.268 Patienten erstellt.

(Meller 1983 [17],[35]) Es wurden vielfältige Einflußfaktoren auf die Kavernenregression untersucht. Eine statistische Signifikanz wurde jedoch selten erreicht.

Dies ließ sich zum einen auf die Schwierigkeit zurückführen, homogene Gruppen mit ausreichenden Fallzahlen zu gewinnen, letztlich also auf die lange bekannten multifaktoriellen Einflüsse auf den Krankheitsverlauf.

Andererseits schienen durch die methodisch bedingte kumulative Gruppenbildung im Einzelverlauf erkennbare Verzögerungen und Abweichungen von der exponentiellen Form in der Mittelwertbildung "unterzugehen" und so eine Zunahme der Streuung zu bewirken.

2.4.4. Deskriptive Modellansätze und Prognoseformeln

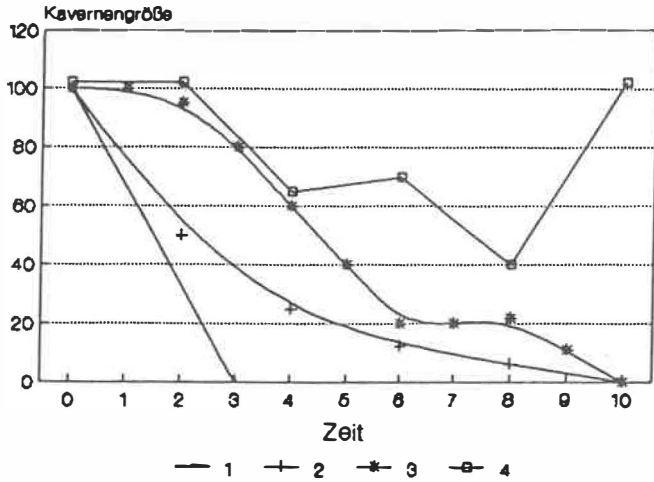
Ein modifizierter Ansatz unter Verwendung der Bateman-Funktion lieferte ein erstes Modell zur Beschreibung der Kavernenregression. (Henke 1983 [16]) Der Verlauf wurde beschrieben als gegenläufiger Prozeß zwischen Flächenzunahme durch Gewebszerfall und Schrumpfung durch Gesundung des Lungengewebes. Es wurden die im Einzelverlauf erkennbaren Abweichungen von der rein exponentiellen Form zusammengefaßt und vier Gleichungen aufgestellt, die auch den oft fast linearen und den zu Beginn stark verzögerten "parabelförmigen" Verlauf beschreiben. Die Letzteren sind allerdings aus der Bateman-Funktion nicht ableitbar. Auf dieser empirischen Grundlage wurde eine praktikable Prognoseformel für den Kavernenschluß entwickelt.

Durch die Heterogenität der beschreibenden Funktionen ist allerdings für die Prognose des Einzelfalls ein erhöhter Rechenaufwand nötig. Es müssen die infrage kommenden Möglichkeiten zur Beschreibung getrennt berechnet werden und es ist aus dem anfänglichen Verlauf noch nicht ersichtlich, welche Beschreibung schließlich die beste Übereinstimmung liefert.

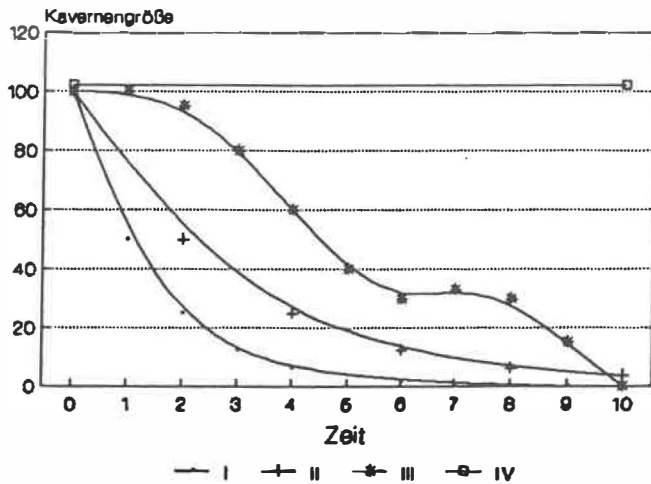
Hieraus ergibt sich ein wesentlicher Nachteil: es ist a priori nicht feststellbar, welche der Beschreibungsfunktionen schließlich adäquat ist. Es sind Fälle konstruierbar, in denen keine Entscheidung und damit Prognose möglich ist, die aber a posteriori eine gute Übereinstimmung mit einer der Funktionen ergeben.

Weiterhin festzuhalten ist aber eine wesentliche Beobachtung, (Henke 1983 [16] S.102) die auch in halblogarithmischer Darstellung ins Auge fällt: Die Schrumpfungskonstante verändert sich häufig im Sinne einer kontinuierlichen Vergrößerung, möglicherweise wiederum nach einer Exponentialfunktion.

Verlaufstypen des Kavernenschlusses nach Schwabe



Verlaufstypen des Kavernenschlusses nach Batmanov



3.0.0. Ein Mathematisches Modell der Kavernenregression

Motivation für das Modell; Aussagebereich des Modells und Ebenen der Erklärung, der Beschreibung und Anwendung; Formale Modelleigenschaften; die Parameter ZEN UND RIP.

3.1.0 Motivation für das Modell

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Effizienz der Chemotherapie kavernöser Lungentuberkulose zu untersuchen. Ursprung der Aufgabenstellung war der Vergleich zweier Therapiegruppen von Patienten mit kavernöser Lungentuberkulose. Es sollte versucht werden, Anhaltspunkte für die vermutete bessere Wirksamkeit von INH-G-Na gegenüber INH zu gewinnen.

Die in Kapitel 2 geschilderten bisherigen Ergebnisse und Beschreibungen allgemeiner Gesetzmäßigkeiten ließen allerdings einige wesentliche Fragen offen:

- Es wurde nicht klar, in welcher Weise ein kausaler Zusammenhang zwischen der Chemotherapie und der Schrumpfung von Kavernen erklärt werden könne.
- Es schien noch eine Lücke im Informationsgewinn zu bestehen zwischen den im Einzelfall beschreibbaren qualitativen Merkmalen der Kavernenschrumpfung und den Ergebnissen nach der Auswertung.

Es lag daher die Vermutung nahe, daß trotz ihres unbestreitbaren Werts allein durch die Gewinnung und Beschreibung von Gesetzmäßigkeiten auf empirischer Grundlage die bisher entwickelten Ansätze noch keine befriedigende Erklärung oder adäquate Beschreibung der Vorgänge bei der Kavernenheilung zu liefern vermochten.

Dies war Grundlage und Ausgangspunkt für die Entwicklung eines einfachen mathematischen Modells zur Erklärung und Beschreibung eines Teils der Schrumpfungsvorgänge tuberkulöser Kavernen unter Chemotherapie.

3.2.0. Aussagebereich des Modells

Einschränkung des Aussagebereichs, Aspekte empirischer Relevanz

Es ist unstrittig, daß eine optimale, d.h. maximal effiziente Therapie den vollständigen Kavernenschluß zum Ziel haben muß. Dieses Ziel wird jedoch nicht immer erreicht.

Hierbei spielen vermutlich vielfältige und komplexe Einflüsse eine Rolle, z.B. Atemmechanik, Blähmechanismen, andere mechanische Faktoren, gegenseitige Interaktionen zwischen Kavernen, etc.

Die Entwicklung eines Modells zur Erklärung und Differenzierung unterschiedlicher Therapiewirksamkeit wird daher aus Gründen der Reduktion von Komplexität zunächst beschränkt auf die Gruppe der vollständig geschlossenen Kavernen.

Um als Ganzes der Forderung nach empirischer Relevanz zu genügen, soll das zu entwickelnde Modell in den folgenden drei Ebenen der Theoriebildung hinlängliche Zusammenhänge herstellen:

Als Erklärung soll es auf der Grundlage bekannter und gesicherter Erkenntnisse aus der Tuberkuloseforschung mit einigen zusätzlichen plausiblen Annahmen eine inhaltliche Grundlage liefern für die formale mathematische Darstellung und eine Interpretationsbasis für die schließlich erzielten Ergebnisse.

- Als Beschreibung soll es unter Beachtung von Grundlagenerfordernissen empirisch adäquat sein; es wird so die Voraussetzung geschaffen für die Beschreibung von tatsächlichen Ereignissen und deren Vergleich untereinander.

- In der Anwendung soll es empirisch nutzbar und pragmatisch effizient sein; diese Eigenschaften werden durch einige einfache mathematische Eigenschaften und Verfahren gesichert.

3.2.1. Erklärungsebene des Modells

Grundlegende Modellannahmen:

1. Die Oberfläche als räumliche Ausdehnung tuberkulöser Kavernen steht im Zusammenhang mit ihrer Bakterienzahl. Die Bakterien sind annähernd gleichmäßig verteilt.

ad 1.

Die Schicht der Bakterien ist nicht beliebig dick. Es ist bekannt, daß kolonieweise Ansammlungen von Bakterien existieren. Falls von diesen schubweises Wachstum ausgeht, wird es als im zeitlichen Mittel einem kontinuierlichen Trend unterworfen angesehen.

"Vogelbauerlungen" werden nicht und generell werden nur nicht "zu stark" zerklüftete Kavernen einbezogen.

Es werden Kavernen höchstens lobulärer Dimension betrachtet, da bei größeren Gebilden vermutlich die Umgebungseinflüsse stärker ins Gewicht fallen.

2. Die Einwirkung der Chemotherapie auf Bakterien ist an der Oberfläche überall gleich und im zeitlichen Mittel konstant; auftretende therapeutische Schwankungen haben keine Wirkungsabnahme zur Folge.

ad 2.

Diese Annahme ist durch die (chemotherapeutisch begünstigte) starke Vaskularisation des Granulationsgewebes und durch überschwellige therapeutische Dosen gestützt.

Kontinuierliche Wirkungsverluste, möglicherweise z.B. durch schnelle Inaktivierung der Chemotherapeutika sind hiervon unberührt.

3. Chemotherapie bewirkt eine Abnahme der Bakterienzahl und der Kavernenfläche. Das Bakterienwachstum ist dann vernachlässigbar gegenüber der -abnahme. Die Flächenabnahme steht im direkten Zusammenhang mit der Abnahme der Bakterienzahl. Die Abnahme erfolgt im zeitlichen Mittel kontinuierlich. Abweichungen hiervon sind durch andere Einflüsse bestimmt.

ad 3.

Diese Annahme ist hypothetisch und ein inhaltlicher Kern des Modells. Plausibel wird sie durch die Tatsache, daß bakterielle Exotoxine die Bildung von Nekrosen und von Epitheloidzellen anregen. Fällt dieser Reiz durch Bakterienvernichtung weg, kann das Einsetzen von Reparationsvorgängen mit Schrumpfungsprozessen und Abnahme der Kavernenfläche angenommen werden.

Die Aufrechterhaltung der Ausdehnung einer Kaverne wird demnach als laufender, ständig durch die vorhandenen Bakterien angeregter Prozeß und durch ihre Masse bzw. Anzahl in seiner Progredienz bestimmt angesehen. Es wird also ein labiles Gleichgewicht zwischen Bakterien und reaktiver Umgebung angenommen, das unbehandelt fast immer zur Ausdehnung des Prozesses führt. Umgebungseinflüsse werden durch die Modellannahmen nicht erklärt.

4. Die Art der Flächenabnahme ist abhängig von der Wirksamkeit der Chemotherapie. Zusätzliche Einflüsse können die Art der Abnahme verändern, d.h. verzögern oder beschleunigen. Die Veränderungen können auf wechselseitig unabhängige verschiedene Einflüsse zurückgeführt werden.

ad 4.

Bestünde eine uneingeschränkte Wirksamkeit der Chemotherapie auf alle Bakterien, wäre nach 3. eine exponentielle Schrumpfung zu erwarten. Dies entspräche den ersten Beschreibungen der idealen Kavernenregression nach Schwabe. Erwartbar ist jedoch eine anfängliche Verzögerung der exponentiellen Abnahme. Hierfür können vielfältige Ursachen angeführt werden.

Mögliche Ursachen für eine verzögerte Kavernenschrumpfung:

- verzögerte oder verminderte Anflutung der Chemotherapeutika durch die Umgebung, z.B. dicke hyaline Kapseln.

der Wirkmechanismus von INH und auch von INH-G läßt eine Verzögerung vermuten (Kumulation von Nicotinsäure und kompetitive Hemmung des bakteriellen Enzymapparates).

- Chemotherapeutika wirken nur auf einen Teil der Bakterien uneingeschränkt; Persisters werden nur unvollständig und verzögert erfaßt.
- verzögerte Rückbildung der Gewebsveränderungen gegenüber Bakterienverminderung, "Phasen-Dissoziation".
- Metabolisierung, bei INH abhängig vom Acetyliererstatus.
- Resistenzen, trotz Mehrfachkombination der Chemotherapeutika.
- Immundefekte, angeboren oder erworben.

Einflußfaktoren wie Zweiterkrankungen, Alter der Erkrankung, Lebensalter.

- mechanische Faktoren, z.B. bronchiale Ventilstenosen oder ventilationsbedingte Blähmechanismen.

Ziel ist nun die Konstruktion eines möglichst einfachen mathematischen Modells, das den Annahmen 1 bis 4 gerecht wird.

Wie schon im ersten empirischen Modellansatz nach Schwabe scheint es plausibel, eine Abhängigkeit der Größenabnahme dG/dt von der momentanen Größe und einem Schrumpfungsterm L anzunehmen.

Wenn L konstant ist, resultiert eine zur momentanen Größe proportionale Abnahme, also eine konstante momentane Schrumpfung. Die Lösung der zugehörigen DG ist dann eine Exponentialfunktion wie im ersten empirischen Modellansatz.

Die in 4 genannten möglichen Hindernisse für eine unbeschränkte Wirkung der Chemotherapie lassen dagegen eine anfänglich schwächere Schrumpfung mit anschließender Zunahme erwarten. Dann kann in einem ersten Ansatz die Zunahme der Schrumpfung dL/dt proportional zur momentanen Schrumpfung selbst aufgefaßt werden, d.h. $dL/dt = m \cdot L$ mit der Proportionalitätskonstanten m .

Eine Zusammenfassung dieser Überlegungen ergibt das DG - System

$$1. - dG/dt = L \cdot G \qquad 2. dL/dt = m \cdot L$$

Die Anfangsbedingungen seien hier $G(t) = G^0$, $L = 1$ für $t = 0$.

Eine Lösung dieser DGen erster Ordnung ist gegeben durch:

$$G : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$$

(1)

$$\text{mit } t \in \mathbb{I} \rightarrow G(t) = G^0 \cdot \exp(1/m \cdot (1 - \exp(m \cdot t)))$$

G^0 ist die Anfangsgröße der Kaverne, $G(t)$ eine Funktion der Zeit, G^0 , 1 und m Konstanten, alle Variablen und Konstanten aus \mathbb{R} .

Es fällt eine formale Ähnlichkeit zu der in Kapitel 1 benutzten Gompertzianischen Funktion auf. Tatsächlich kann die Funktion (1) als Spezialfall dieser Funktion aufgefaßt werden, welche eine Anwendung auf "gedämpfte" Wachstumsvorgänge erlaubte. Die formalen Eigenschaften von (1) sind äquivalent mit denen der Gompertzianischen Funktion, es wird daher dieselbe Bezeichnung " G " benutzt.

3.2.2. Beschreibungsebene des Modells

Soll der obengenannte Modellansatz der Forderung nach Adäquatheit der Beschreibung genügen, muß er einen möglichst großen Teil der beobachtbaren Verläufe ohne Zusatzannahmen beschreiben.

Auf halblogarithmischem Papier zeigt die Darstellung von Kavernenverläufen unter Chemotherapie häufig eine annähernde Linearität, häufig aber auch eine Abweichung mit konkavem Verlauf.

Es werden in doppelt linearer Darstellung Verläufe mit annähernd konstantem Verhalten zu Beginn und anschließend raschem Abfall, mit annähernd linearem Verhalten, mit exponentiellem und mit noch rascherem Schlußverhalten beobachtet.

Sie folgen den in Kapitel 2 genannten Schemata von Schwabe und Batmanov.

Diese Verlaufsformen müssen durch die Funktion (1) hinreichend genau beschrieben werden.

Zur Veranschaulichung wird G zunächst in einem besonders einfachen Spezialfall betrachtet; später wird gezeigt, daß hierdurch keine Einschränkung der Allgemeinheit entsteht.

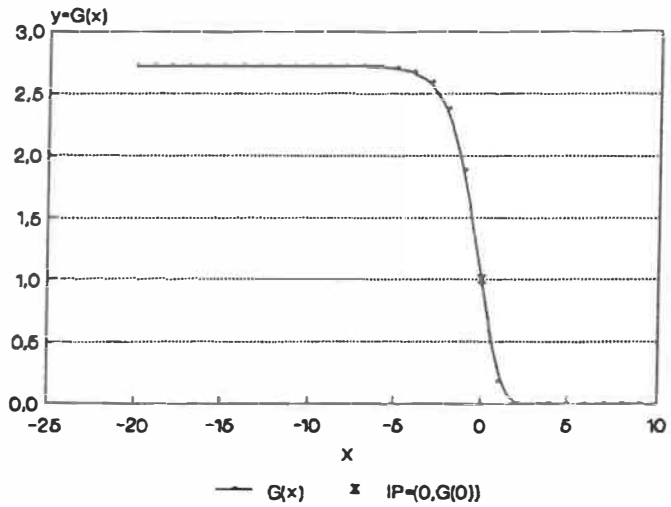
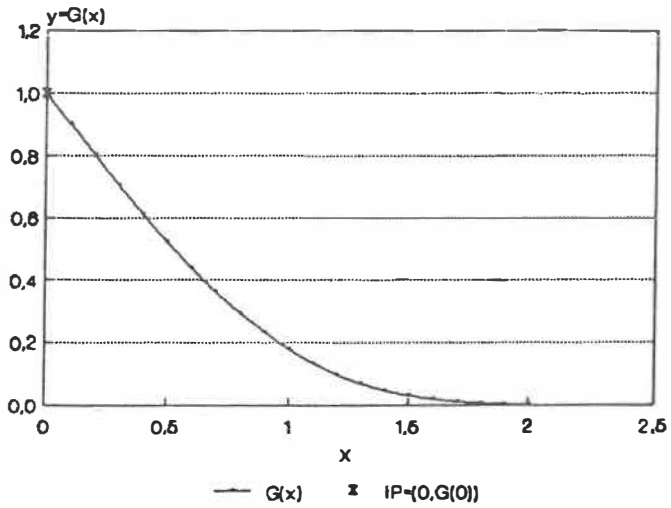
Setzt man in (1) die Konstanten $G'' = 1 = m = 1$ und $t' = 0$, so resultiert die folgende einfache Funktionsgleichung

$$(2 \quad G(t) = \exp(1 - \exp(t))$$

Sie wird als Standard-Normal-Form bezeichnet (s. auch 3.3.1).

Eine graphische Darstellung dieser Funktion als Repräsentant der durch (1) aufgestellten Funktionenklasse ergeben die Grafiken der Standard-Normal-Kurve in verschiedenen Teilverläufen (s. S. 49).

Sie stellen verschiedene Kurvenabschnitte von (2) graphisch dar und verdeutlichen so visuell die folgenden Bemerkungen.

Standard-Normal-Kurve $G(x)$ Standard-Normal-Kurve $G(x)$ 

Für $t \ll 0$ ist $G(t) = \exp(1 - \exp(t)) \approx \exp(1) = e = \text{konstant.}$
 (e ist die Euler'sche Zahl; " \approx " bezeichnet "annähernd gleich")

Für $-0,6931 < t < 0,3185$ ist $G(t)$ eine "sigmoide" Kurve mit annähernd linearem Verlauf nahe 0, d.h. der relative Fehler gegen $F(t) := 1 - t$ übersteigt nicht 10%.

Für $0 < t < 2$ ist $G(t) \approx \exp(-t)$, d.h. ähnlich einer Exponentialfunktion.

Für $t \gg 0$ ist $G(t) \approx \exp(-\exp(t))$, d.h. G fällt schneller als jede Exponentialfunktion.

Hieraus ist direkt ersichtlich, daß die Funktion (2) den überwiegenden Teil der Verläufe nach Schwabe und Batmanov beschreibt, vorausgesetzt, daß die Zeit- und Flächenkoordinaten geeignet transformierbar sind; hierzu s.3.3.1.

Nach Batmanov 1975 [21] würden über 72 % der Verläufe erfaßt.

Nicht erfaßt werden die Verläufe mit initialen Vergrößerungen sowie mit Flächenanstiegen im letzten Verlaufsdrittel und anschließend beschleunigter Schrumpfung, und völlig irreguläres Verhalten. Ob die ersteren auf zufällige Messwertschwankungen oder auf systematisch erklärbare Abweichungen zurückzuführen sind, ist offen. Letztere sind mit bekannten Ansätzen nicht beschreibbar.

Feller [7] formulierte am Beispiel der Beschreibung von Wachstumsprozessen mittels logistischer Funktionen eine scharfe Kritik an sämtlichen Versuchen der Darstellung "transzendenter Wachstumsgesetze";
 der Einwand trifft auf den vorliegenden Modellansatz nicht zu, da hier ein plausibler empirischer Bezug vorliegt und der mathematische Modellanteil lediglich eine mögliche Formalisierung der inhaltlichen Annahmen darstellt.

3.2.3. Anwendungsebene des Modells

Im Sinne der Anwendbarkeit des unter 3.2. 1-2 beschriebenen Ansatzes sind folgende Grundlagenforderungen an den formalen Modellteil elementar; sie betreffen die empirische Nutzbarkeit und pragmatische Effizienz des Modells.

- a. Einfachheit, Homogenität und Ökonomie der Modellkonstruktion, d.h. Einsatz möglichst weniger verschiedener mathematischer Mittel zur Erfassung von und Beschreibung möglichst vieler scheinbar unterschiedlicher Phänomene.
- b. Angabe eines Algorithmus zur Berechnung von Schätzungen für die charakterisierenden Parameter einer Beschreibungsfunktion, d.h. eindeutig bestimmte Schätzungen für jede geeignete Reihe von Meßwerten als Ergebnis nach endlich vielen Rechenschritten
- c. Möglichkeit von Schätzungen aus dem Einzelverlauf (Vermeidung eines Informationsverlusts durch Gruppenbildung vor der Auswertung.)
- d. Unempfindlichkeit der Schätzungen gegen "Ausreißer", d.h. "verzeihende Schätzungen".
- e. Vergleichbarkeit von einzelnen Schätzungen und Gruppen.
- f. Differenzierungsfähigkeit zwischen Einzel-Schätzungen und -Gruppen mit einfachen Kriterien und Einbindung in allgemeine Verfahren der Statistik.
- g. Unabhängigkeit der Differenzierungskriterien von der Wahl des Schätzalgorithmus.

3.3.0. Formale Modelleigenschaften

Eigenschaften von G , Anpassungen an G und Parameterschätzungen,
die Vergleichsparameter ZEN und RIP

3.3.1. Eigenschaften der Gompertzianischen Funktion G

Die folgenden Punkte sollen keine vollständige Kurvendiskussion darstellen, sondern nur die für das Folgende und das unmittelbare Verständnis wichtigsten Eigenschaften der betrachteten Funktionen vermitteln.

Die Funktionen (1) und (2) aus 3.2. besitzen folgende Eigenschaften:

1. G ist "unendlich" oft stetig differenzierbar;
 G ist streng monoton fallend;
es existiert eine obere und untere Grenze für G ,
aber kein Maximum und Minimum.

Beweis:

Die Aussagen zur stetigen Differenzierbarkeit und Monotonie folgen aus elementaren analytischen Eigenschaften von \exp .

Aus (1) $G(t) = G'' * \exp(l/m * (1 - \exp(m * t))$
ergibt sich unmittelbar, daß für jedes t aus \mathbb{R} ein t^- aus \mathbb{R}
existiert mit $t^- >$ bzw. $< t$, so daß $G(t^-) >$ bzw. $< G(t)$.

Die obere Grenze ist $\sup G(t) = G'' * \exp(l/m)$, für $t \rightarrow -\infty$;
die untere Grenze ist $\inf G(t) = 0$, für $t \rightarrow \infty$. q.e.d.

2. G ist "normalisierbar"

In Analogie zu der üblichen Definition einer normalisierbaren Zufallsvariablen erzeugt eine Nullpunktverschiebung und die Dehnung der Zeitachse unter sonst konstanten Bedingungen eine jeweils vergleichbare Gompertzianische Funktion.

2.a Es wird behauptet, daß die Koordinatentranslation $t^- := t - t'$, d.h. die Verschiebung des Nullpunkts um die Konstante t' , wiederum eine Gompertzianische Funktion erzeugt.

Beweis: Sei $t^- := t - t'$, t' eine Konstante aus \mathbb{R} , dann ist

$$\begin{aligned} G(t^-) &= G'' * \exp(1/m * (1 - \exp(m * (t - t')))) = \\ &= [G'' * \exp(1/m * (1 - \exp(m * t')))] * [\exp(1/m * \exp(m * t')) * (1 - \exp(m * t))] \\ &= G^-(\exp(1/m * (1 - \exp(m * t)))) \end{aligned}$$

mit $G^- := [G'' * \exp(1/m * (1 - \exp(m * t')))]$, $l^- := 1 * \exp(m * t')$ aus \mathbb{R}
 $G(t^-)$ ist von der Form (1). q.e.d.

2.b Es wird die Dehnbarkeit der Zeitachse für gleiche Asymptoten $\sup(G)$ und gleichen Nullpunkt behauptet.

Beweis: Für Funktionen G, G' der Form (1) gilt:

$$\begin{aligned} \text{Wegen } G'(t) &= G'' * \exp(1/m * (1 - \exp(m * t))) = \\ &= G'' * \exp(1/m) * [\exp(-1/m * \exp(m * t))] \end{aligned}$$

ist die Asymptote $\sup(G') = G'' * \exp(1/m)$.

Setze $\sup G(t) = e$ mit $G(t) = e * (G'(t) / \sup(G'))$

Weiter setze $t' = 1/m * \ln(1/m)$, s.2.a oben.

Dann hat G die Form $G(t) = e * \exp(-\exp(m * t)) = \exp(1 - \exp(m * t))$

Seien nun zwei Funktionen G_1 und G_2 gegeben mit

$$G_1(t_1) = G_2(t_2) \text{ und}$$

$$G_1(t_1) = e * \exp(-\exp(m_1 * t_1)), \quad G_2(t_2) = e * \exp(-\exp(m_2 * t_2))$$

$$\text{dann } t_1 = m_2 / m_1 * t_2.$$

q.e.d.

Damit ist für jedes G auch die Zeitachse normalisierbar.

Insbesondere kann eine Funktion G als Referenzfunktion

definiert werden mit $l = m = 1$ und $\sup(G) = e$ bzw. $G'' = 1$.

Damit sei (2) als die Standard-Normal-Form definiert.

(Die Wahl von G'' und von $\sup(G)$ ist willkürlich.)

3. 1 ist darstellbar in der Form

$$(3) \quad G(t) = c * (a^{(b^t)})$$

mit a, b, c, t aus \mathbb{R}^+ . ($^$ bezeichnet die Exponentiation.)

Beweis:

$$\text{Mit } G(t) = G'' * \exp(1/m * (1 - \exp(m * t))) = ..$$

$$= G'' * \exp(1/m) * \exp(-1/m * \exp(m * t))$$

und $c = G'' * \exp(1/m) = G'' * 1/a \quad \ln a = -1/m, \ln b = m$ ist

$$(3) \quad G(t) = c * a^{b^t}, \quad t \text{ aus } \mathbb{R}. \quad \text{q.e.d.}$$

Diese Form von G erleichtert die spätere Definition eines Schätz-Algorithmus.

4. G besitzt eine Umkehrfunktion U .

Beweis:

Sei G dargestellt in der Form (3).

Der Definitionsbereich ist \mathbb{R} , der Wertebereich $(0, \sup(G))$.

Dann ist $U : (0, \sup(G)) \rightarrow \mathbb{R}$

$$\text{mit } : y \in I \rightarrow t = \ln \left[\frac{\ln y/c}{\ln a} \right] / \ln b \quad \text{q.e.d.}$$

Als wesentliche Konsequenz hieraus ergibt sich die Tatsache, daß jeder Kurvenpunkt von G eindeutig durch den Funktionswert von G bestimmt ist. Zusammen mit der "Normalisierbarkeit" von G ergibt sich, daß nach einer Koordinatendehnung oder Nullpunktverschiebung ein Kurvenpunkt durch die relative Lage des Funktionswerts zu $\sup(G) = c$ identifiziert werden kann.

5. Es existiert ein eindeutig bestimmter Wendepunkt IP.

IP $(0, G(0)) = (0, 1)$ in der Form (2),

IP $(1/m * \ln(1/m), G'' * \exp(1/m - 1))$ in der Form (1)

IP $(\text{Urbild}(G(c/e)), c/e)$ in der Form (3).

(Urbild($G(c/e)$)) bezeichnet den x-Wert an der Stelle $G(x)=c/e$;
e ist die Eulersche Zahl.)

Wegen 2. genügt es für die Eindeutigkeit zu zeigen,
daß die Behauptung für (2) gilt.

Beweis:

$$(2) \quad G(t) = \exp(1 - \exp(t))$$

Die zweite Ableitung D_2 von G in der Form (2) ist

$$D_2(G(t)) = e * [\exp(t)^2 + (-\exp(t))] * \exp(-\exp(t))$$

Im Wendepunkt ist $D_2(G(t)) = 0$, d.h.

$$e * [\exp(t)^2 + (-\exp(t))] * \exp(-\exp(t)) = 0$$

wegen $e > 0$ und $\exp(t) > 0$ für alle t ist

$$\exp(t)^2 + (-\exp(t)) = 0, \text{ d.h. } \exp(t)^2 = \exp(t)$$

Da für alle a aus \mathbb{R} a^2 ungleich a für a ungleich 1,
folgt $\exp(t)=1$, d.h. $t=0$. q.e.d.

Die Koordinaten von IP in der Form (2) und (3) sind analog
und nach 3.3.1.2.a,b zu finden.

Wesentliche Konsequenz hieraus ist, daß mit IP ein für jede
Funktion G eindeutig bestimmter "Vergleichspunkt" gegeben
ist, der durch gleichartiges Verhalten von G bezüglich
Konkavität und Konvexität in den angrenzenden Wertebereichen
ausgezeichnet ist.

6. G ist eindeutig bestimmt durch 3 Punkte P_1, P_2, P_3 ,

$$P_1 = (X_1, Y_1), P_2 = (X_2, Y_2), P_3 = (X_3, Y_3) \text{ mit}$$

$X_{1..3}$ aus \mathbb{R} , $Y_{1..3}$ aus \mathbb{R}^+ und $X_1 - X_2 = X_2 - X_3$, $Y_1 > Y_2 > Y_3$.

(\mathbb{R} bzw. \mathbb{R}^+ sind die reellen bzw. positiven reellen Zahlen.)

Beweis:

Wegen 2. können natürliche Zahlen i gewählt werden, so daß:

$$\ln G(i) = \ln Y_i \quad \ln c + \ln a * b^i, \quad i \text{ aus } \{1, 2, 3\}.$$

Dann ist

$$b = (\ln Y_3 - \ln Y_2) / (\ln Y_2 - \ln Y_1)$$

$$c = \exp[(\ln Y_1 * \ln Y_3 - (\ln Y_2)^2) / (\ln Y_1 + \ln Y_3 - 2 * \ln Y_2)]$$

$$a = \exp[(\ln Y_2 - \ln Y_1) / b * (b - 1)]$$

Die Eindeutigkeit folgt aus der Funktionseigenschaft von \ln und der Rechenoperationen. q.e.d.

Hiermit ist die Basis eines unter 3.3.2. folgenden "naiven" Schätzverfahrens gegeben. Die obige Formel eignet sich noch für Berechnungen "von Hand", falls ein schneller Überblick über den Kurvenverlauf erforderlich ist. Es kann so allerdings kein Ausgleich zwischen um die "ideale" Kurve schwankenden Punkten erfolgen, da die definierenden Punkte als "echte" Kurvenpunkte gelten.

3.3.2. Anpassungen an G und Schätzungen

Es wird zwanglos die gleiche Schreibweise für die begrifflich getrennten Funktionen (1) bzw. (3), die Standard-Normal-Funktion (2) und die Anpassungen an G verwendet, wo keine Verwechslung zu befürchten oder Unterscheidung nötig ist.

1. Eine Anpassung $\text{fit}(G)$ an G ist definiert durch $3 \cdot n$ Meßwerte mit gleichen Abständen der Stützstellen und $X_i < X(i+1)$, d.h. $X_i - X(i+1) = X(i+1) - X(i+2)$ für i aus $\{1, \dots, 3n-2\}$, und abnehmenden Teilsummen der Funktionswerte von $\text{fit}(G)$, d.h. $\sum_{1(i=1..n)} Y_i > \sum_{2(i=n+1..2n)} Y_i > \sum_{3(i=2n+1..3n)} Y_i$ (i, n seien natürliche Zahlen, X_i aus \mathbb{R} , Y_i aus \mathbb{R}^+ ; $\text{sum}_k (i=1..n) Y_i$ ist die k -te Summe der Y_i von $i=1$ bis $i=n$.)

$\text{fit}(G)$ ist eindeutig bestimmt.

Beweis:

Analog zu Punkt 6. in 3.3.1. wird definiert:

$\text{sum}_1 := \sum_{1(i=1..n)} \ln Y_i := \dots$

$\dots := n \cdot \ln c + (\ln a) \cdot b \cdot [(b^n - 1) / (b-1)]$

$\text{sum}_2 := \sum_{2(i=n+1..2n)} \ln Y_i := \dots$

$\dots := n \cdot \ln c + (\ln a) \cdot b^{(n+1)} \cdot [(b^n - 1) / (b-1)]$

$\text{sum}_3 := \sum_{3(i=2n+1..3n)} \ln Y_i := \dots$

$\dots := n \cdot \ln c + (\ln a) \cdot b^{(2n+1)} \cdot [(b^n - 1) / (b-1)]$

Die Parameterschätzungen für a, b, c sind gegeben durch

$$b = \left[\frac{\text{sum3} - \text{sum2}}{\text{sum2} - \text{sum1}} \right]^{1/n}$$

$$c = \exp\left[\frac{1}{n} \cdot \left(\frac{\text{sum1} \cdot \text{sum3} - (\text{sum2})^2}{\text{sum1} + \text{sum3} - 2 \cdot \text{sum2}} \right) \right]$$

$$a = \exp\left[\frac{(b-1)(\text{sum2} - \text{sum1})}{b \cdot (b^n - 1)} \right]$$

Die Eindeutigkeit folgt wiederum aus der Funktionseigenschaft von \ln und der Rechenoperationen. q.e.d.

Die einzelnen Terme der Parameterschätzungen werden durch direkte algebraische Umformung von sum1 bis sum3 gewonnen. Ein Schätzalgorithmus für die definierenden Parameter a, b, c von G ist hierdurch vollständig bestimmt.

Die algorithmischen Eigenschaften folgen direkt aus der Definition.

2. Die Anpassung $\text{fit}(G)$ ist relativ unempfindlich gegenüber "Ausreißern", solange die Bedingung 4. gewahrt ist, d.h. es resultiert eine Funktion der Form (1) bzw. (3). Insbesondere können $Y_i < Y_{i+1}$ sein, falls $\sum_k Y_i > \sum_{k+1} Y_j$.

Die Behauptung folgt unmittelbar aus der Definition in 6.

In den folgenden Kapiteln werden aus Gründen ökonomischer Schreibweise und Darstellbarkeit der Begriff "Schätzung" für die Schätzungen der Parameter a, b, c , für die Funktion G , $\text{fit}(G)$ und schließlich für die geschätzten Funktionswerte $\text{fit}(G(t))$ der entsprechenden Meßwerte verwendet.

Da der jeweils vorliegende Anwendungsfall leicht feststellbar ist, entsteht i.a. keine Verwirrung.

3.3.3. Die Vergleichsparameter ZEN und RIP

1. Der Parameter ZEN

Wegen 3.3.1. können die momentanen Halbwertszeiten im Wendepunkt $HWZ(IP)$ für je zwei Funktionen G verglichen werden.

Definition: Sei mit Wendepunkt $IP := (ip, G(ip))$

$$HWZ(IP) := \text{Urbild}(G(ip)) - \text{Urbild}(1/2 * G(ip))$$

Für (2) ist $HWZ(IP) = \text{konstant} = 0,5266$.

$ZEN := 0,5266 / HWZ(IP)$ für jedes G .

ZEN gibt einen Zeit-Einheits-Normalisierungsparameter für jede Funktion G an durch Vergleich der momentanen HWZ im Wendepunkt mit jener der Standard-Normal-Funktion (2) .

$(p-1)*ZEN$ gibt die relative Lage eines Punktes $P = (p, G(p))$ auf der Zeitachse nach Übergang zur Standard-Normal-Form an.

2. Der Parameter RIP

Definition: Seien $t_1 < \dots < t_n$ aus IR und $IP = (ip, G(ip))$; dann

$$\text{sei} \quad RIP := (ip - t_1) / (t_n - t_1)$$

RIP gibt in der vorliegenden Anwendung ein Kriterium für die relative Lage der Stützstellen $t_1 < \dots < t_n$ einer beliebigen Kurvenanpassung zum Wendepunkt IP an.

Insbesondere ist RIP nach Definition unabhängig von der Wahl des Schätzverfahrens.

RIP ist unabhängig von der Zahl der Stützstellen.

Lemma:

RIP ist gegenüber "Koordinatennormalisierung" invariant;
d.h. bei einer (Zeit-)Koordinatendehnung mit einem Faktor m
und einer Nullpunktverschiebung um einen Wert t' bleibt RIP
unverändert; damit ist RIP für jede Funktion G vergleichbar.
(s.3.3.1).

Beweis: Seien m und t' Konstanten aus \mathbb{R} ; dann ist

mit $RIP := (ip-t_1)/(t_n-t_1)$, Meßzeitpunkten $t_1 < \dots < t_n$ aus \mathbb{R} :

$$(m \cdot ip - m \cdot t_1) / (m \cdot t_n - m \cdot t_1) = m \cdot (ip - t_1) / m \cdot (t_n - t_1) = RIP \quad \text{und}$$

$$(ip - t') - (t_1 - t') / (t_n - t') - (t_1 - t') = (ip - t_1) / (t_n - t_1) = RIP \quad \text{qed}$$

Bemerkungen zur Definition und zum Verhalten von RIP:

Mit 3.3.1.2.a kann der Wendepunkt IP einer Funktion G in den
Nullpunkt der Zeitkoordinate gelegt werden.

Damit eliminiert sich ip in der Definition von RIP, RIP kann also
als Funktion von t_1 und t_n , z.B. Anfangs- und Endpunkt einer
Reihe von Meßwerten aufgefaßt werden.

Für $RIP < 0$ wird $G(ip)$ im Verhältnis zu $G(t_1)$, d.h. $G(ip)/G(t_1)$
zunehmend empfindlich gegenüber Änderungen von t_1 , da die Kurve
für $t > 0$ zunehmend überexponentiell verläuft (s. 3.2.2.);
d.h. umgekehrt ändert sich RIP wenig bei großen Schwankungen der
Meßwerte; damit ist RIP hier relativ unempfindlich.

Teilweise aufgefangen wird dies durch den Term $(t_1 - t_n)$ in RIP;
dieser wird wegen des überexponentiellen Verlaufs von G für $t > 0$
und der Begrenzung auf maximale und minimale Flächen zunehmend
kleiner; eine Abschätzung ist leicht anzugeben mit 3.3.1.4 und
3.3.1.2.

Für $RIP > 0$ ist das Verhalten im Wesentlichen durch $(t_1 - t_n)$
bestimmt; RIP ist immer < 1 für "Überdeckungshöhen" $> c - c/e$.

4.0.0. Methodik und Auswertung

Therapiegruppen, Auswertung der Rohdaten, Vorgehen bei der Auswertung, Erläuterung des Auswerteschemas, Auswertung und grafische Darstellung.

4.1.0. Therapiegruppen

Therapiegruppen, Auswertung der Rohdaten

4.1.1. Therapiegruppe unter INH - 3-fach Therapie

Dieses Kollektiv umfaßte 24 verfolgbare Fälle kavernöser Lungentuberkulose aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Bonn und aus den Jahren 1979 bis 1981 unter 3-fach Kombinations-Therapie mit INH, RMP und EMB mit initial intravenöser Gabe von INH und EMB.

Therapieschema:

- INH initial 10 mg/kg KG i.v., gleiche Dosis p.o.
- RMP 10 mg/kg KG p.o.
- EMB initial 25 mg/kg KG i.v., gleiche Dosis p.o.
ab Umstellung auf INH p.o.

Es wurden alle Fälle von kavernöser Lungentuberkulose in die Auswertung aufgenommen bis auf solche mit chirurgischer Behandlung, mit Therapiewechseln und zwischenzeitlichem Exitus. Bei 16 Fällen war ein Acetylierer-Status bekannt, die Unterteilung erfolgte in Schnell- und Langsam-Acetylierer, ein Fall von Intermediär-Status wurde registriert.

Neben Kavernenverläufen wurden weitere Grunddaten registriert:

- Alter, - Geschlecht, - Körpergewicht, - Qualitätsdiagnose,
- Nebendiagnose(n), - i.v.-Therapietage, - kulturelle und mikroskopische Sputumkonversion nach der üblichen Definition.

4.1.2. Therapiegruppe unter INHG - 3-fach-Therapie

Als zweites Kollektiv ausgewählt wurde eine Gruppe unter initial sechswöchiger i.v. Therapie mit INHG-Na und EMB sowie RMP p.o.. Teilweise wurde zusätzlich Fluocortolon gegeben. Dieses Kollektiv wurde aus einem umfangreichen Gesamtkollektiv von 119 Fällen kaverner Lungentuberkulose aus den Jahren 1975 bis 1978 extrahiert nach den Kriterien höchstens monokavernösen Verlaufs auf einem Lungenflügel und der Begrenzung auf Flächen zwischen 300 mm² und 2200 mm². (Henke 1983 [16]).

Es wurden auch nur Verläufe mit mindestens drei Meßpunkten zugelassen.

Es wurden so 24 Fälle mit 25 Verläufen gewonnen.

Therapieschema:

1. Th.Tag 1 x 20 mg/kg KG INHG-Na i.v.
2. Th.Tag 2 x 20 mg/kg KG INHG-Na i.v.
3. Th.Tag wie 2.Tag, zusätzl. 1 x 12,5 mg/kg KG EMB i.v.
4. Th.Tag wie 2.Tag, zusätzl. 2 x 12,5 mg/kg KG EMB i.v.
5. Th.Tag wie 4.Tag, zusätzl. 1 x 5 mg / kg KG RMP p.o.
6. Th.Tag wie 4.Tag, zusätzl. 2 x 5 mg / kg KG RMP p.o.
15. Th.Tag evtl. zusätzl. Fluocortolon bis 600 mg Gesamtdosis

Neben Kavernenverläufen wurden weitere Grunddaten registriert:

- Alter, - Körpergewicht und Blutsenkungsreaktion bei Aufnahme und Entlassung, - Qualitätsdiagnose, - Nebendiagnose(n), - stationäre und i.v.-Therapietage, - kulturelle und mikroskopische Sputumkonversion nach der üblichen Definition durch dreimalig aufeinanderfolgende Negativität.

Sämtliche Krankenakten und Röntgenaufnahmen für beide Therapiegruppen stammen aus dem Auenbruggerhaus, wenige aus dem Haupthaus der Med.Univ.-Klinik Bonn.

4.1.3. Auswertung der Rohdaten

Die Kavernenverläufe wurden anhand tomographischer Röntgen-Aufnahmen in repräsentativen Schichten ausgewertet; nach der üblichen Verfahrensweise wurden die beiden größten aufeinander senkrecht stehenden Durchmesser der Kaverne multipliziert und als Schätzwert der Kavernenfläche genommen.

Da die spätere Datenanalyse fast vollständig auf relativen Flächenänderungen beruht, ist eine "Korrektur" durch Umrechnung in Oberflächenformeln entbehrlich, da hierdurch höchstens konstante Umrechnungsfaktoren erzeugt werden und ja auch die physikalische Dimension gleich bleibt.

Sämtliche so gewonnenen Rohdaten sind in Anhang A. und B. tabellarisch zusammengefaßt. Die leicht unterschiedlichen Darstellungsweisen ergeben sich aus den unterschiedlichen Erhebungsquellen.

Die Darstellungsschemata sind überwiegend selbsterklärend; zur Erläuterung ist jeweils eine kommentierte Mustertabelle vorangestellt.

4.2.0. Vorgehen bei der Auswertung

Schätzungsalgorithmus und Berechnungen, Interpolation der Meßwerte und Anpassung von Interpolation und Schätzung, Zeitnormalisierungsparameter ZEN, RIP und Wendepunkt.

4.2.1. Schätzungsalgorithmus und Berechnungen

Der Schätzungsalgorithmus beruht auf einem Computerprogramm aus einer Programmsammlung für Taschencomputer (HP Comp. 1981 [10]). Das Programm berechnet für zeitlich gleichverteilte positive Meßwerte aufgrund des in 3.3.2. angegebenen Algorithmus Schätzungen der Kurvenparameter a , b , c von G und der Funktionswerte $G(x)$ für x aus \mathbb{R} .

Ursprüngliches Einsatzgebiet ist die Berechnung von Prognosen für Wachstumsvorgänge "mit Sättigungscharakter".

Sämtliche Berechnungen einschließlich der Statistik wurden auf einem handelsüblichen programmierbaren Taschencomputer unter Verwendung o.g. Programmsammlung und Standard-Zusatzprogrammen durchgeführt.

Damit ist auch für den möglichen späteren Einsatz des Algorithmus zur Therapiekontrolle und Prognose des Kavernenverhaltens eine allgemein verfügbare und hinreichend einfache Möglichkeit der Berechnung gegeben (s. Kap. 6.2.).

Wie bereits bemerkt, werden aus Gründen der einfacheren Darstellbarkeit die Schätzungen der Parameter a, b, c mit der erzeugten Funktion $\text{fit}(G)$, diese mit G und letztere mit den Schätzwerten von G für entsprechende Meßwerte identifiziert. Wo eine Unterscheidung nötig ist oder der Zusammenhang nicht eindeutig, wird darauf eingegangen.

4.2.2. Interpolation der Meßwerte

Da die Rohdaten i.a. zeitlich nicht gleichverteilt sind, ist für die retrospektive Analyse eine Anpassung an die algorithmisch bedingt zu fordernde Gleichheit der Meßintervalle vorzunehmen.

Es ist zu beachten, daß für jede Punktschätzung $3 * n$, minimal also 3 Meßwerte nötig sind. Um eine passende Zahl zu erhalten, wird eine Interpolation der Meßwerte durchgeführt.

Zunächst wird die Zeitachse in $3*n$ gleiche Intervalle zerlegt; hierbei wird in den "kritischen" Bereichen größter Meßwertänderungen eine Abweichung vom wahren Meßzeitpunkt von höchstens 7 Tagen zugelassen. Da in der vorliegenden Analyse die Prognose des Kavernenschlusses nicht im Vordergrund steht, wird diese Bedingung für den Schluß-Zeitpunkt in der Weise gelockert, daß auch spätere Zeitpunkte als zugehöriger Interpolationswert zugelassen werden. Hiermit entsteht höchstens eine Überschätzung des Schluß-Zeitpunkts.

Nächstens werden die Meßwerte selbst innerhalb dieser Intervalle interpoliert; überwiegend wird linear interpoliert, in einigen Fällen sind akzeptable Schätzungen nur durch Interpolationen mit aufeinander folgenden gleichen Werten zu erreichen. In solchen Fällen werden nur tatsächliche Meßwerte zugelassen; es findet keine Extrapolation mit anderen Werten statt.

Fälle mit drei oder mehr interpolationsbedingt gleichen Meßwerten in Folge werden aus der Auswertung in bereinigten Gruppen wegen möglicher Interpretationstendenz ausgeschlossen. Die Güte der Anpassung wird nur durch Vergleich von tatsächlichen Meßwerten mit Schätzwerten von G überprüft.

Die prozentualen Abweichungen sind in den Tabellen eingetragen. Als Nachweisgrenze wird eine Größe von 4 mm^2 angenommen; dies entspricht der vermuteten kritischen Größe für eine Nekrose (s. Kap 1.).

Residuen als Nachweisgrenzen der relativen prozentualen Flächen werden entsprechend korrigiert.

4.2.3. Zeitnormalisierungsparameter ZEN

Da die Funktion G standardisierbar und normalisierbar ist, kann für jedes G ein Zeit-Einheits-Normalisierungsparameter ZEN angegeben werden, der nach Übergang zur Standard-Normal-Form eine Darstellung der Stützstellen auf der "absoluten Zeitachse" ermöglicht.

Es kann so die "Überdeckungsbreite" der Schätzwerte für entsprechende Meßwerte und ihre relative Lage zum Wendepunkt vergleichbar gemacht werden.

ZEN ist hier definiert als das Verhältnis der momentanen Halbwertszeit im Wendepunkt IP der jeweilig unter Betracht stehenden Funktion G zur momentanen Halbwertszeit in IP der Standard-Normal-Funktion.

4.2.4. Verzögerungsparameter RIP und Wendepunkt

Der eindeutig bestimmte Wendepunkt IP von G erscheint als natürliches Maß für den Punkt, an dem ein "ungebremster" mindestens exponentieller Kavernenschluß einsetzt.

Der Parameter RIP gibt nun einen numerischen Wert an, der die relative Lage der Schätzwerte von G für die entsprechenden Meßwerte im Verhältnis zum Wendepunkt IP einbezieht.

RIP verändert sich nicht bei linearer Dehnung der Zeitachse und Nullpunktverschiebung um einen konstanten Wert, ist also gegenüber solchen Koordinatentransformationen invariant. Damit sind die verschiedenen Schätzungen mit ihren unterschiedlichen "relativen Zeitachsen" untereinander vergleichbar.

Weiterhin ist RIP nach Definition (s. 3.3.3.) unabhängig von der Wahl des konkreten Schätzalgorithmus.

4.3.0. Erläuterung des Auswerteschemas

Kopfzeile, 1. bis 4. Zeilenabschnitt, Auswertungstabelle

Die beiden Therapiegruppen wurden zur Auswertung in einem einheitlichen Schema zusammengefaßt.

Anhand des Schemas wird die Vorgehensweise erläutert. Das Schema ist in Kopfzeile, vier Zeilenabschnitte und die Auswertungstabelle unterteilt.

Die Kopfzeile ist selbsterklärend.

4.3.1. 1. Zeilenabschnitt des Auswerteschemas

Anfangsfläche

ist die durch Multiplikation der größten aufeinander senkrecht stehenden Durchmesser, d.h. der Hauptdiameter gewonnene Fläche in mm^2 zu Therapiebeginn.

I-Distanz

ist die zur Interpolation in $3 \cdot n$ gleiche Zeitabschnitte unterteilte Differenz der Meßzeitpunkte. Letztere sind z.T. innerhalb der o.g. Grenzen verschoben.

Stützpunkte

ist die Anzahl von $3 \cdot n$ Interpolationspunkten des Schätzalgorithmus, d.h. Stützstellen mit Interpolationswerten.

Residuum

ist der kleinste durch die Schätzung erfaßte Flächenwert in mm^2 ; dies kennzeichnet den gemessenen Kavernenschluß und entspricht der Nachweisgrenze. Bedingt durch den Schätzalgorithmus können nur positive Flächenwerte zur Punktschätzung beitragen.

4.3.2. 2. Zeilenabschnitt des Auswerteschemas

a , b , c sind die Parameter der Punktschätzung als Ergebnis der Anwendung des Schätzalgorithmus; die Funktion (1) aus 3. wurde hierfür geeignet transformiert in

$$G(t) = c \cdot (a^{b(t)}); t, G(t) \text{ aus IR}$$

- c ist hier die obere Grenze von G in " % " der Anfangsfläche
- a ist der "Zeitdehnungs"-Parameter von G
- b ist der "Verbiegungs"-Parameter von G

4.3.3. 3. Zeilenabschnitt des Auswerteschemas

$G(ip)$ ist der Funktionswert von G am Wendepunkt $IP = (ip, G(ip))$

$1/2G(ip)$ ist der halbe Funktionswert von G am Wendepunkt IP

Der jeweils darunter stehende Funktionalausdruck enthält den durch lineare Interpolation gewonnenen Urbild- und Funktionswert an der Stelle $IP = (ip, G(ip))$ bzw. $(\text{Urbild}(1/2G(ip)), 1/2G(ip))$ bis auf 2 Dezimalstellen genau in % der Anfangsfläche; die Differenz der Urbild-Werte gibt die momentane Halbwertszeit von G in IP an .

4.3.4. 4. Zeilenabschnitt des Auswerteschemas

$HWZ(IP)$ ist die momentane Halbwertszeit von G in IP .

ZEN ist die Zeit-Einheits-Normalisierungskonstante für die zugehörige Schätzung G (s.3.3.3.);

RIP ist der in 3.3.3. definierte Verzögerungs-Parameter; es geht die R elative L age des Wendepunkts IP und die "Überdeckungsbreite" der Schätzung ein.

4.3.5. Auswertungstabelle und -Parameter

Th.-Tag

ist der Meßzeitpunkt zum genannten Therapie-Tag; der letzte aufgeführte Th.-Tag ist der Zeitpunkt des röntgenologischen Kavernenschlusses, er stimmt nicht notwendig mit der Gesamttherapiedauer überein.

Fläche §

ist die durch Multiplikation der Hauptdiameter erhaltene Fläche in Prozent der Anfangsfläche am entsprechenden Th.-Tag.

I.Tag

ist der nach optimaler Einteilung in $3 \cdot n$ gleiche Zeitabschnitte erhaltene Meßzeitpunkt des interpolierten Meßwerts.

Er kann in den statistisch ausgewerteten Therapiegruppen bis zu 7 Tage vom Th.Tag differieren. s. auch 4.2.1.

I

ist der Interpolationswert des Meßwerts am I.Tag. s. auch 4.2.1.

G.Tag

ist der "relative Zeitpunkt" für die Schätzung G; er stimmt mit der fortlaufenden Nummer der Stützstelle von $\text{fit}(G)$ überein.

G

ist der Schätzwert von G des entsprechenden G.Tages.

(G ist der Funktionswert von $\text{fit}(G)$ an der Stützstelle G.Tag.)

I-G

ist die Differenz zwischen Interpolationswert und Schätzwert am entsprechenden Interpolationstag; er wird verallgemeinert als die Differenz zwischen Meßwert und Schätzwert betrachtet.

4.4.0. Auswertung und grafische Darstellung

Auswertungsgruppen für INH und INHG-Na und Selektionskriterien, Auswertungstabellen , Grafiken

In den auf 4.4.1. und 4.4.2. folgenden Seiten sind die Auswertungstabellen für die Gruppen unter INH und INHG-Na jeweils mit den zugehörigen Grafiken zusammengefaßt.

Die obere Grafik stellt die durch den Schätzalgorithmus erzeugte Kurve $\text{fit}(G)$ und deren Approximation an die Meßwerte dar.

Die Skalierung der Koordinaten ist den prozentualen Flächen und dem zeitlichen Verlauf angepaßt. Eingetragen sind die Meßwerte, die zugehörigen durch $\text{fit}(G)$ erzeugten Schätzwerte $G(x)$ und der Wendepunkt IP.

Die untere Grafik veranschaulicht durch das eingezeichnete "Fenster" die relative Position der Schätzwerte für entsprechende Meßwerte nach Koordinatentransformation auf die Standard-Normal-Kurve; gemeint ist eine Visualisierung des Parameters RIP durch Anzeige der relativen Lage der o.g. Schätzwerte zum Wendepunkt IP und ihrer "Überdeckungsbreite".

Zusätzlich ist hier die analog definierbare "Überdeckungshöhe" visualisiert.

4.4.1. Auswertungsgruppe unter INH - 3-fach Therapie

Auf den folgenden Seiten sind die zur Auswertungsgruppe unter INH - 3-fach-Kombinationstherapie gehörenden Auswertungsschemata und die zugehörigen Grafiken dargestellt.

In der Gruppe INH wurde wegen der geringen Zahl auswertbarer Verläufe auf die Bedingung des höchstens einkavernösen Vorkommens auf einem Lungenflügel verzichtet. Es wurde in die Auswertung aber nur die jeweils größte Kaverne auf einer Seite aufgenommen. Kavernensysteme wurden ausgeschlossen.

In einem Fall (INH 8) wurde aufgrund plausibler Zusatzannahmen auf die Bedingung von mindestens drei Meßwerten und einer Interpolationsdifferenz von höchstens 7 Tagen (s. 4.2.2) verzichtet: da das hohe Alter (70. Lebensjahr) als negativer Einflußfaktor sowohl für schnelles Fortschreiten wie auch für schnelle Regression der Kavernen gilt, wurde als Größe bei Therapiebeginn die letzte Kavernengröße am 13. Tag vor Therapie akzeptiert; da kein wesentlich schnellerer Kavernenschluß als nach 38 Tagen zu erwarten ist und auch keine wesentlich höhere Beschleunigung des Schlußverhaltens, wurde ein linearer Verlauf von Therapiebeginn bis Kavernenschluß angenommen. Damit wird der Parameter RIP höchstens geringfügig unterschätzt, da die zugehörige Schätzung nicht wesentlich differiert. Der Sachverhalt ist in der zugehörigen Grafik von INH 8 visualisiert.

Fall INH 2 Kaverne 1 li OL S-Acetyl. INH 2.1

Anfangsfläche 700	I-Distanz 45	Stützpunkte 3	Residuum 0,5
----------------------	-----------------	------------------	-----------------

a
1,0

b
526,1781

c
100,0019

G(ip) = 36,79

1/2G(ip) = 18,35

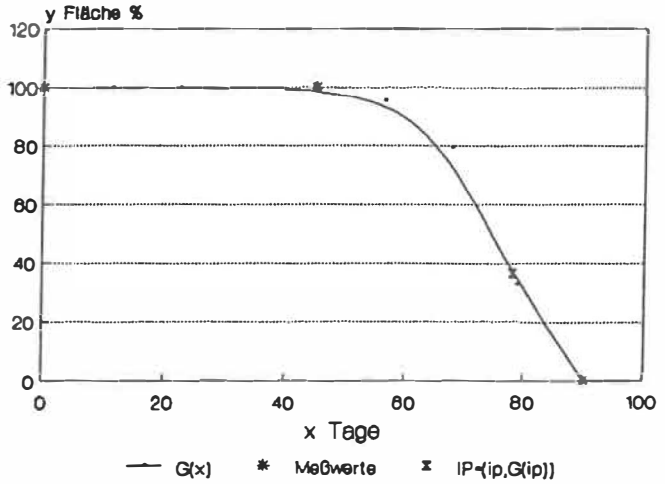
G(2,733) = 36,7911

G(2,818) = 18,3543

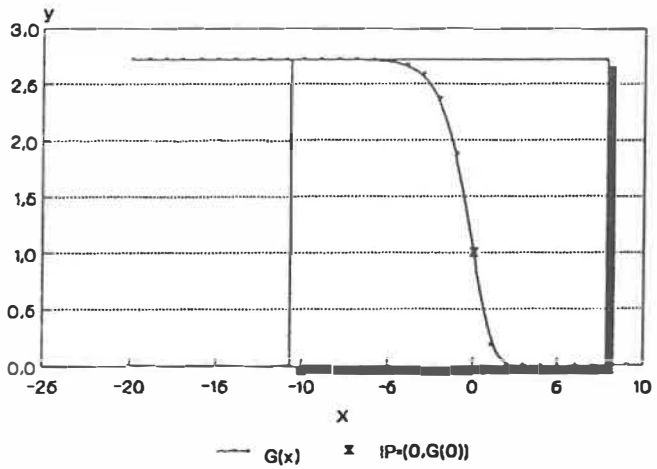
HWZ (IP) =	0,085	ZEN =	6,1953	RIP =	0,8669
------------	-------	-------	--------	-------	--------

Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
-7	100	0	100	1	100	0
		11,25		1,25	99,99	
		22,5		1,5	99,95	
45	100	33,75	99	1,75	99,79	0,01
		45		2	98,99	
		56,25		2,25	95,28	
		67,5		2,5	79,36	
88	0	78,75	0,5	2,75	33,04	0,01
		90		3	0,49	

INH 2.1 S-Acetylierer



INH 2.1 relative Position der Schätzung G'



S-Acetylierer

Fall INH 4 Kaverne 6 li OL S-Acetyl. INH 4.6

Anfangsfläche 1023	I-Distanz 20	Stützpunkte 9	Residuum 0,5
-----------------------	-----------------	------------------	-----------------

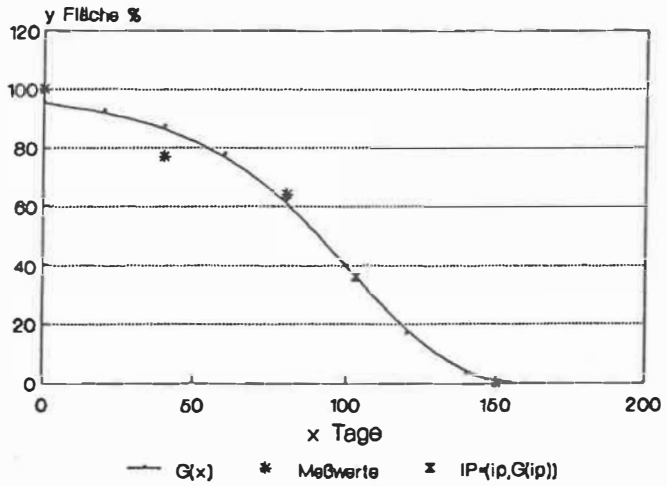
a 0,9846	b 1,9658	c 98,2689
-------------	-------------	--------------

G(ip) = 36,1531	1/2G(ip)= 18,0786
G(6,159)= 36,1504	G(6,94)= 18,036

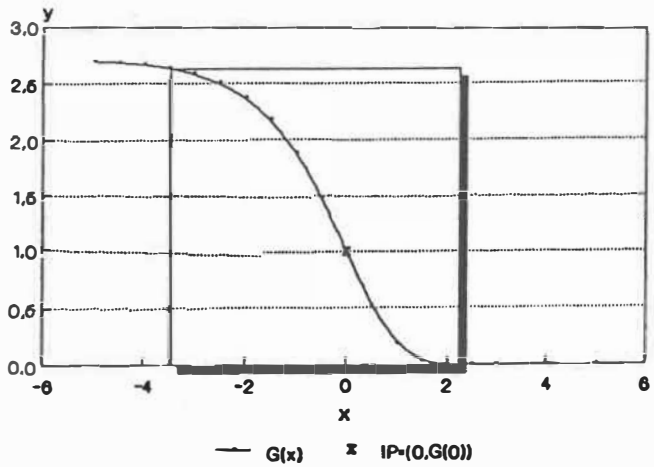
HWZ(IP)= 0,781	ZEN = 0,6743	RIP = 0,6879
----------------	--------------	--------------

Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
4	100	0	100	1	95,3	4,7
		20	100	2	92,53	
39	77	40	77	3	87,31	-10,31
		60	70,5	4	77,88	
		80	64	5	62,22	
85	64	100	43	6	40,02	1,78
		120	22	7	16,81	
		140	0,5	8	3,05	
		150	0,5	8,5	0,75	
148	0	160	0,5	9	0,1	-0,25

INH 4.6 S-Acetylierer



INH 4.6 relative Position der Schätzung G'



S-Acetylierer

Fall INH 6 Kaverne 1 re S-Acetyl. INH 6.1

Anfangsfläche 810	I-Distanz 22	Stützpunkte 3	Residuum 0,5
----------------------	-----------------	------------------	-----------------

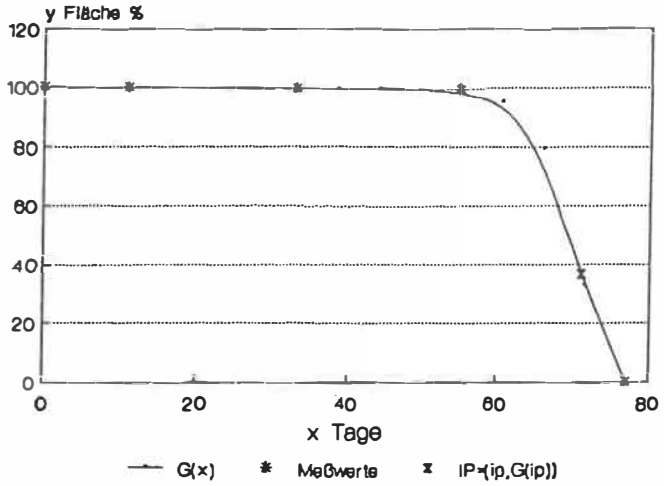
a 1,0	b 526,1781	c 100,0019
----------	---------------	---------------

G(ip) = 36,7907	1/2G(ip) = 18,3953
G(2,733) = 36,8003	G(2,817) = 18,3933

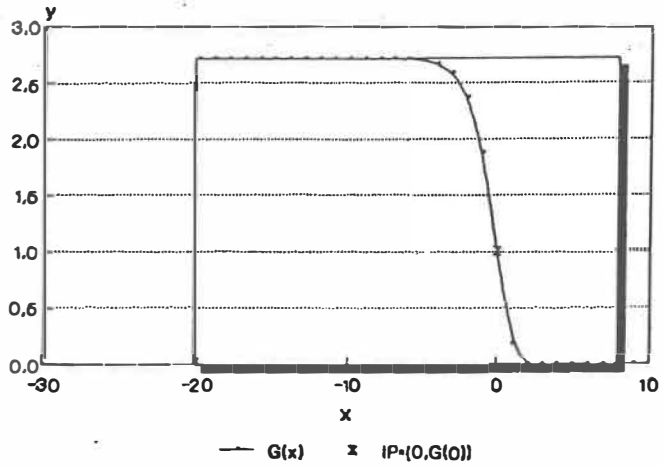
HWZ(IP) = 0,084	ZEN = 6,269	RIP = 0,9229
-----------------	-------------	--------------

Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
1	100	-33	100	-0,5	100	0
14	100	-22	100	0	100	0
32	100	0	100	1	100	0
		5,5		1,25	99,99	
		11		1,5	99,95	
		16,5		1,75	99,79	
54	100	22	99	2	98,99	0,01
		27,5		2,25	95,28	
		33		2,5	79,36	
		38,5		2,75	33,04	
76	0	44	0,5	3	0,49	0,01

INH 6.1 S-Acetylierer



INH 6.1 relative Position der Schätzung G'



S-Acetylierer

Fall INH 6 Kaverne 4 li UL S-Acetyl. INH 6.4

Anfangsfläche	I-Distanz	Stützpunkte	Residuum
660	22	3	0,5

a	b	c
1,0	526,1781	100,0019

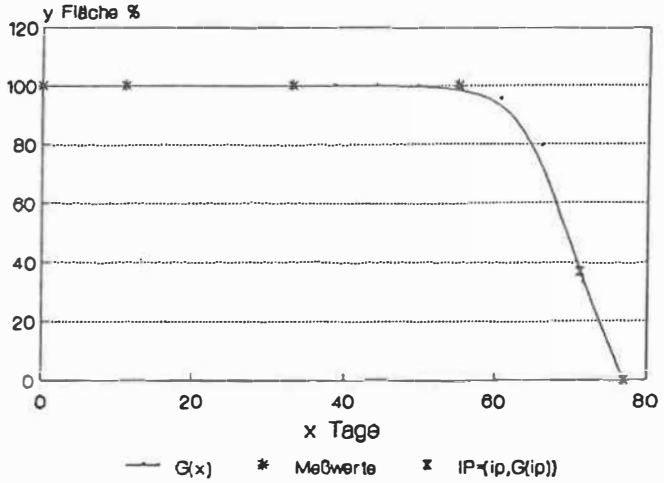
G(ip) = 36,7907 1/2G(ip) = 18,3953

G(2,733) = 36,8003 G(2,817) = 18,3933

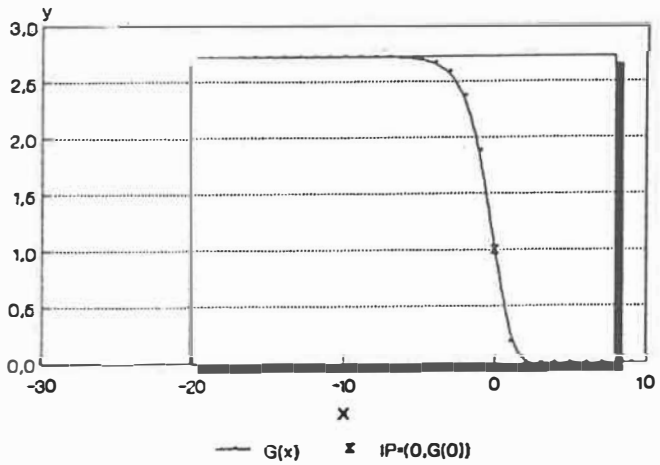
HWZ(IP) = 0,084 ZEN = 6,269 RIP = 0,9229

Th. Tag	Fläche%	I. Tag	I	G. Tag	G	I-G
1	100	-33	100	-0,5	100	0
14	100	-22	100	0	100	0
32	100	0	100	1	100	0
		5,5		1,25	99,99	
		11		1,5	99,95	
		16,5		1,75	99,79	
54	100	22	99	2	98,99	0,01
		27,5		2,25	95,28	
		33		2,5	79,36	
		38,5		2,75	33,04	
76	0	44	0,5	3	0,49	0,01

INH 6.4 S-Acetylierer



INH 6.4 relative Position der Schätzung G'



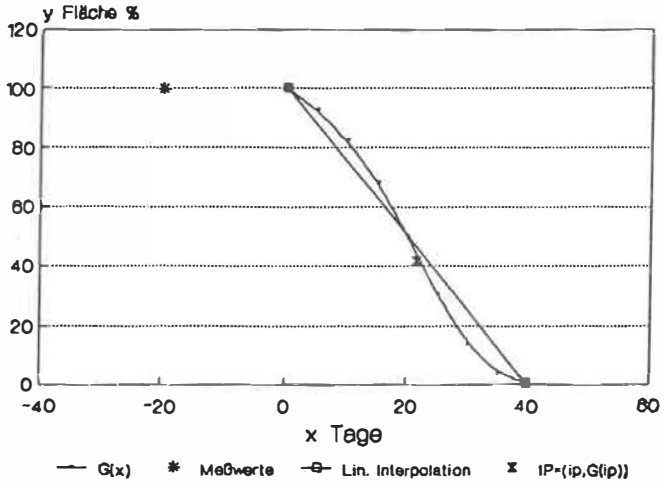
S-Acetylierer

Fall INH 8 Kaverne 1 re OL L-Acetyl. INH 8.1

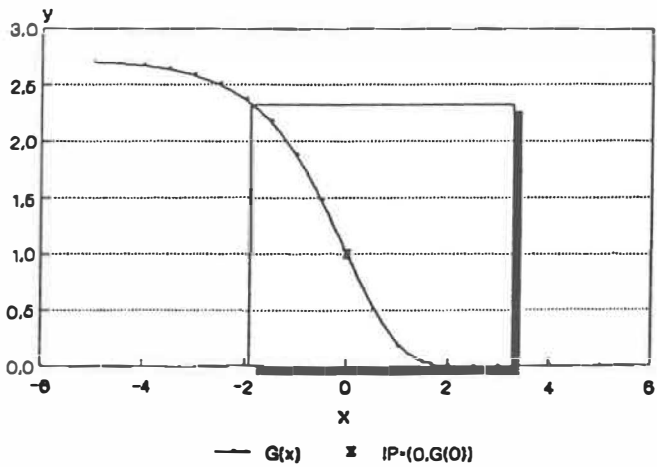
Anfangsfläche 1050	I-Distanz 20	Stützpunkte 3	Residuum 0,5
a 0,9817	b 6,6439	c 113,0675	
G(ip) = 41,5975		1/2G(ip) = 20,7988	
G(2,108) = 41,5482		G(2,386) = 20,7628	
HWZ(IP) = 0,278		ZEN = 1,8942	RIP = 0,554

Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
-13	100	-20				
0	100	0	100	1	100	0
		5		1,25	92,83	
		10		1,5	82,38	
		15		1,75	68,01	
		20	50	2	50	0
		25		2,25	30,5	
		30		2,5	13,8	
		35		2,75	3,86	
38		40	0,5	3	0,5	0

INH 8.1 L-Acetylierer



INH 8.1 relative Position der Schätzung G^*



L-Acetylierer

Fall INH 8 Kaverne 2 li OL L-Acetyl. INH 8.2

Anfangsfläche 375	I-Distanz 20	Stützpunkte 3	Residuum 1
----------------------	-----------------	------------------	---------------

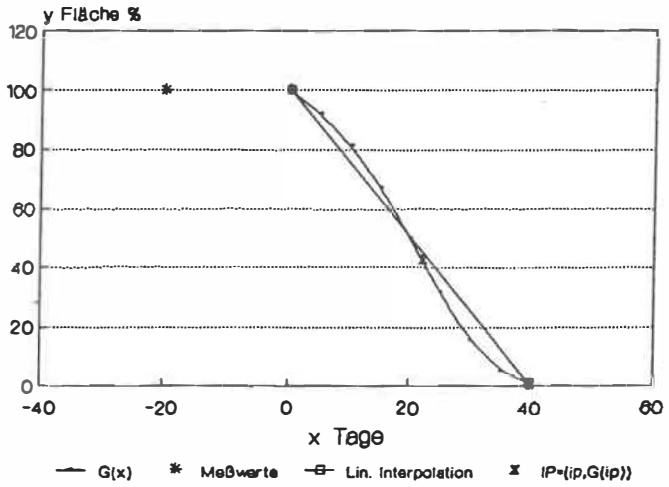
a 0,9739	b 5,6439	c 116,0976
-------------	-------------	---------------

G(ip) = 42,7123	1/2G(ip) = 21,3561
G(2,099) = 42,7169	G(2,404) = 21,3162

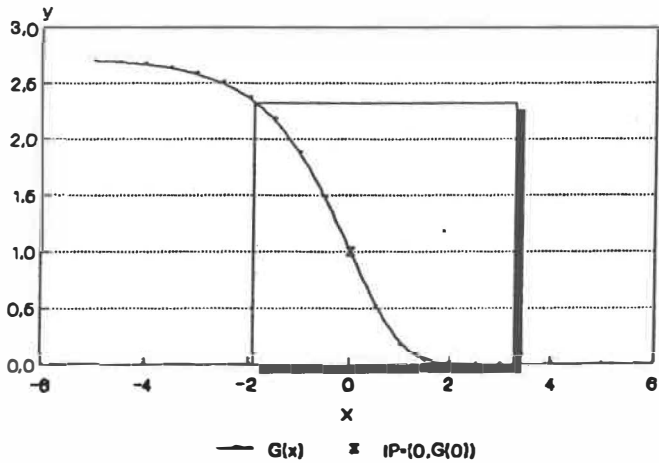
HWZ(IP) = 0,305	ZEN = 1,7266	RIP = 0,5495
-----------------	--------------	--------------

Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
-13	100	-20				
	100	0	100	1	100	0
		5		1,25	92,23	
		10		1,5	81,43	
		15		1,75	67,21	
		20	50	2	50	0
		25		2,25	31,69	
		30		2,5	15,69	
		35		2,75	5,31	
38		40	1	3	1	0

INH 8.2 L-Acetylierer



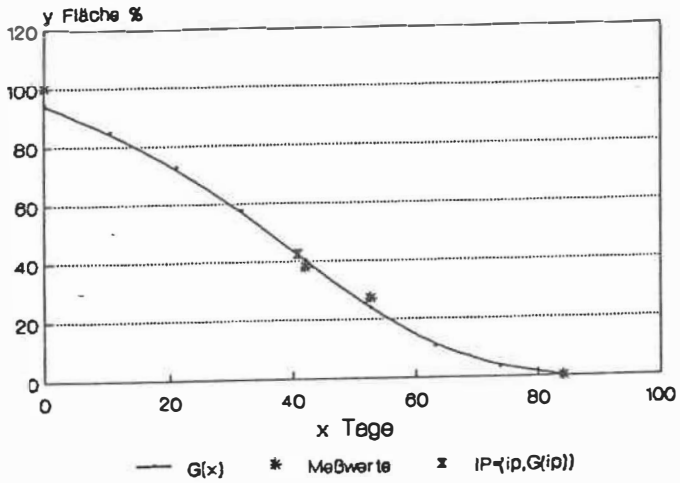
INH 8.2 relative Position der Schätzung G'



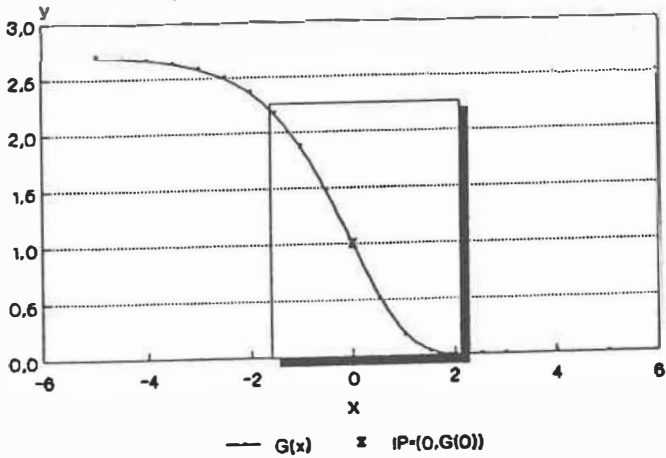
L-Acetylierer

Fall INH 10		Kaverne 1 li OL		L-Acetyl. INH		10.1
Anfangsfläche 4200		I-Distanz 10,5		Stützpunkte 9		Residuum 0,1
a 0,8746		b 1,5095		c 115,3726		
G(ip) = 42,4456		1/2G(ip) =		21,2228		
G(4,88) = 42,4596		G(6,16) =		21,2166		
HWZ(IP) =		1,28		ZEN = 0,4114		RIP = 0,485
Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
5	100	0	100	1	94,24	5,76
		10,5	84,5	2	85,01	
		21	69	3	72,76	
		31,5	53,5	4	57,53	
41	38	42	38	5	40,36	-2,36
44	38	42				
47	27	52,5	27	6	23,63	3,37
48	27	52,5				
		63	18	7	10,53	
		73,5	9	8	3,11	
84	0	84	0,1	9	0,49	-0,39

INH 10.1 L-Acetylierer



INH 10.1 relative Position der Schätzung G'



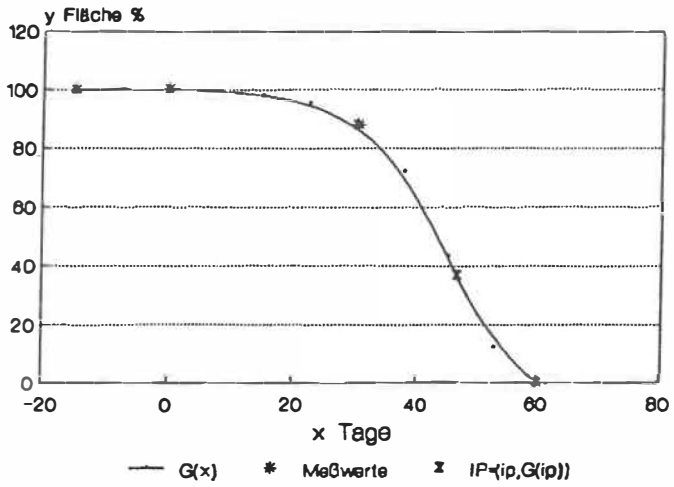
L-Acetylierer

Fall INH 17 Kaverne 1 re OL L-Acetyl. INH 17.1

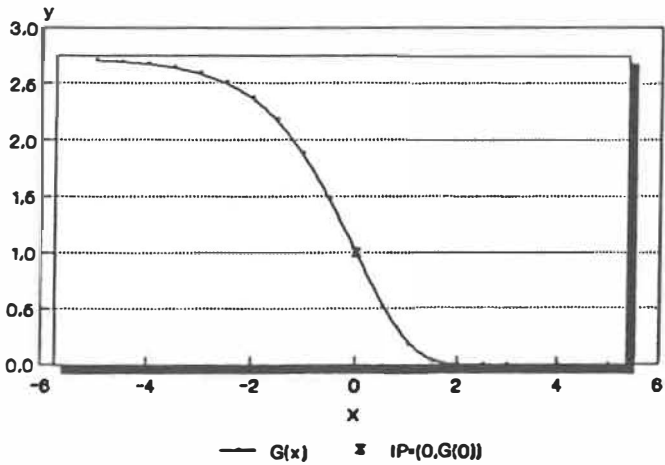
Anfangsfläche 680	I-Distanz 30	Stützpunkte 3	Residuum 0,5
a 0,9999	b 40,44	c 100,32	
G(ip) = 36,9043	1/2G(ip) = 18,4521		
G(2,551) = 36,9527	G(2,693) = 18,4912		
HWZ (IP) = 0,142	ZEN = 3,7085	RIP = 0,6746	

Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
-17	100	-15		0,5	100	
		-7,5		0,75	100	
0	100	0	100	1	100	0
		7,5		1,25	99,51	
		15		1,5	98,27	
		22,5		1,75	95,24	
30	88	30	88	2	88	0
		37,5		2,25	72,08	
		45		2,5	43,58	
		52,5		2,75	12,25	
69	0	60	0,5	3	0,5	0

INH 17.1 L-Acetylierer



INH 17.1 relative Position der Schätzung G'



L-Acetylierer

Fall INH 18 Kaverne 1 li OL INH 18.1

Anfangsfläche 1156	I-Distanz 20	Stützpunkte 9	Residuum 0,3
-----------------------	-----------------	------------------	-----------------

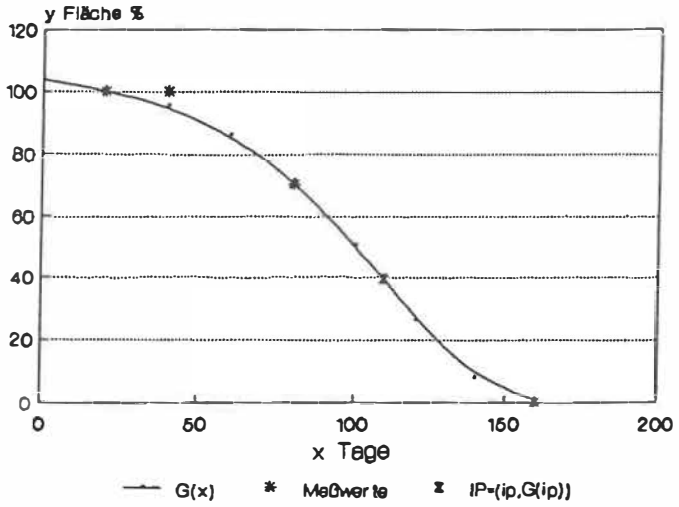
a 0,9817	b 1,8559	c 107,4569
-------------	-------------	---------------

G(ip) = 39,5334	1/2G(ip) = 19,7667
G(6,457) = 39,5173	G(7,307) = 19,7859

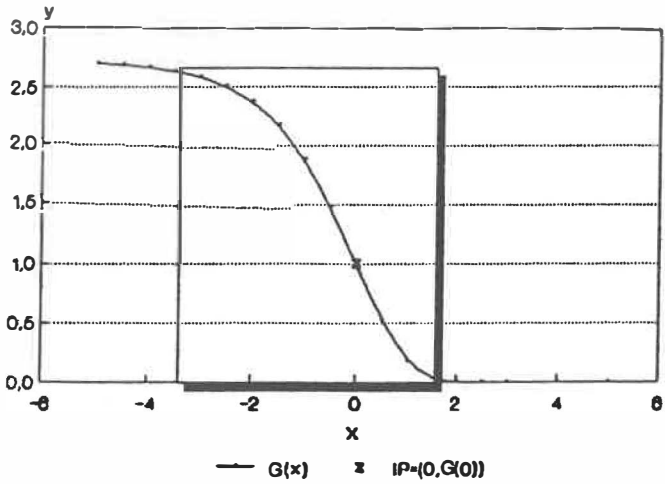
HWZ (IP) = 0,85	ZEN = 0,6195	RIP = 0,6367
-----------------	--------------	--------------

Th. Tag	Fläche%	I. Tag	I	G. Tag	G	I-G
		0	100	1	103,83	
17	100	20	100	2	100,83	-0,83
40	100	40	100	3	95,5	4,5
		60	85	4	86,32	
87	70	80	70	5	71,57	-1,57
		100	52,5	6	50,55	
		120	35	7	26,51	
		140	17,5	8	8	
157	0	160	0,3	9	0,86	-0,56

INH 18.1

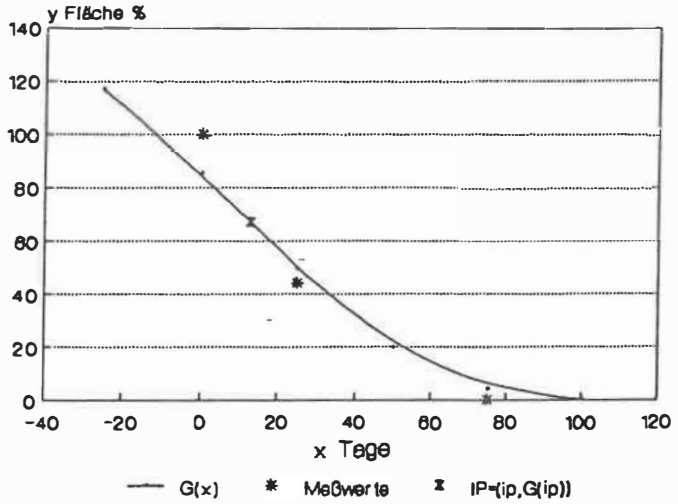


INH 18.1
relative Position der Schätzung G'

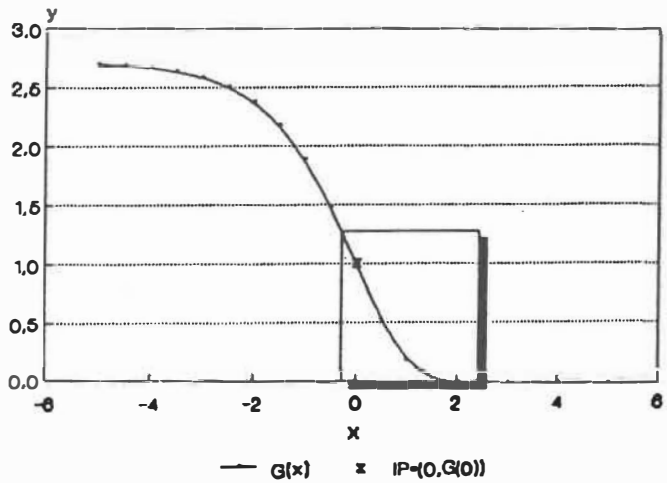


Fall INH 22		Kaverne		1 re OL		INH		22.1	
Anfangsfläche 400		I-Distanz 25		Stützpunkte 6		Residuum 1			
a 0,7728		b 1,7159		c 182,3039					
G(ip) = 67,0696		1/2G(ip) = 33,5348							
G(2,511) = 67,0738		G(3,485) = 33,5791							
HWZ(IP) = 0,974		ZEN = 0,5407		RIP = 0,1703					
Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G			
		-25	100	1	117,15				
7	100	0	100	2	85,36	14,64			
26	44	25	44	3	49,58	-5,58			
		50	22	4	19,52				
79	0	75	1	5	3,94	-2,94			
		100	1	6	0,25				

INH 22.1



INH 22.1
relative Position der Schätzung G'



4.4.2. Auswertungsgruppe unter INHG-Na - 3-fach-Therapie

Auf den folgenden Seiten sind die zur Auswertungsgruppe unter INHG-Na - 3-fach-Kombinationstherapie gehörenden Auswertungsschemata und die zugehörigen Grafiken dargestellt. In 4.1.2. wurde die Gruppe INHG auf höchstens monokavernöse Verläufe auf einem Lungenflügel begrenzt.

Diese Begrenzung wurde willkürlich gewählt, da eine Interaktion zwischen Kavernen in multikavernösen Systemen noch nicht untersucht und somit auch nicht ausgeschlossen ist; weiterhin unter der Annahme, daß sehr kleine und sehr große Kavernen unbekanntem Umgebungseinflüssen unterworfen sein können und insbesondere kleine Kavernen Probleme der Meßwertgenauigkeit bieten.

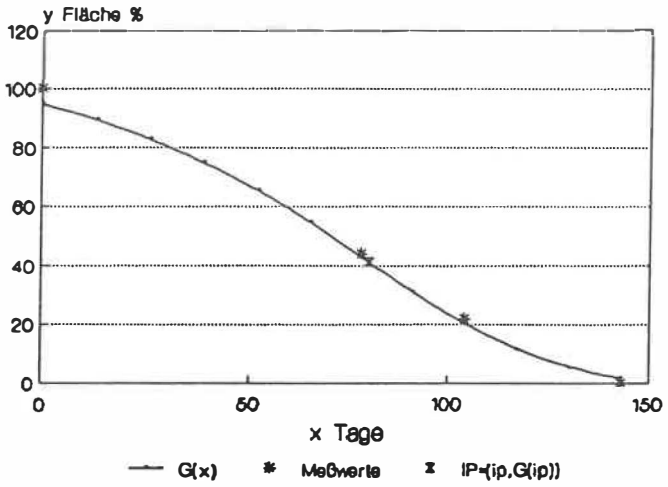
Die Motivation für diese strenge Selektion liegt in der Verwendung der Gruppe INHG zur Überprüfung der deskriptiven Adäquatheit der Schätzungen (s. 5.1.0.).

Es erscheint daher legitim, Störfaktoren soweit wie möglich zu eliminieren, um grundsätzliche Aussagen über die empirische Adäquatheit der Schätzungen zu gewinnen.

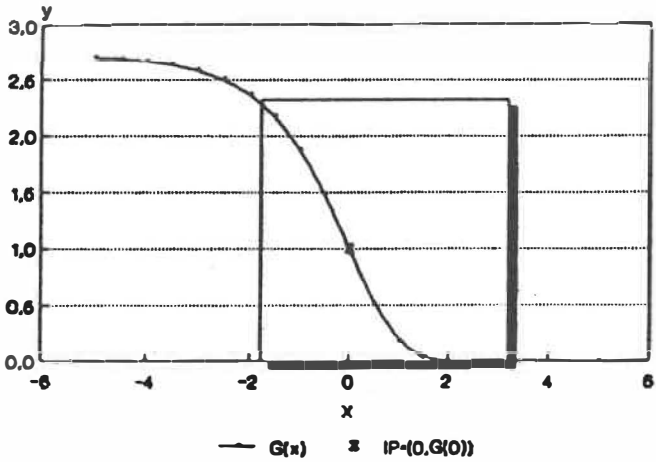
Fall INHG 1 Kaverne 1 li "+ Cort." INHG 1.1

Anfangsfläche 400	I-Distanz 13	Stützpunkte 12	Residuum 1			
a 0,8818	b 1,3362	c 112,19				
G(ip) = 41,2749	1/2G(ip) = 20,6375					
G(7,154) = 41,269	G(8,97) = 20,6415					
HWZ(IP) = 1,816	ZEN = 0,29	RIP = 0,5595				
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	94,83	5,17
		13	90,66	2	89,62	
		26	81,33	3	83,11	
		39	71,99	4	75,13	
		52	62,66	5	65,66	
		65	53,33	6	54,84	
74	44	78	44	7	43,11	0,89
		91	33	8	31,25	
108	22	104	22	9	20,33	1,67
		117	14,66	10	11,45	
		130	7,33	11	5,31	
145	0	143	1	12	1,9	-0,9

INHG 1.1
 • Fluocortolon



INHG 1.1
 relative Position der Schätzung G'



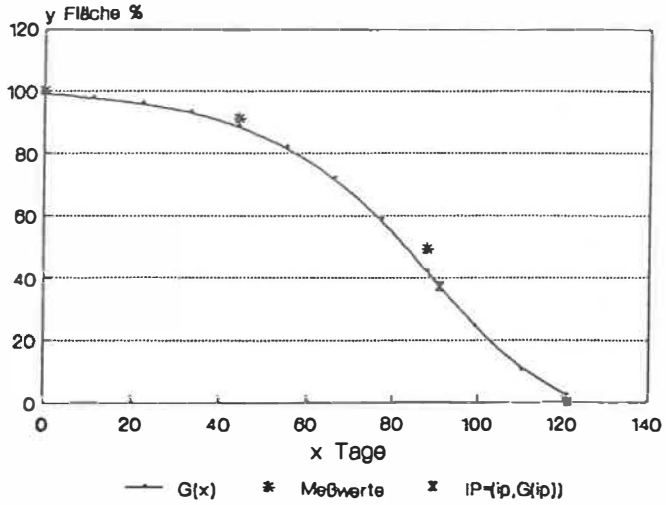
• Cont.

Fall INHG 2 Kaverne 1 re

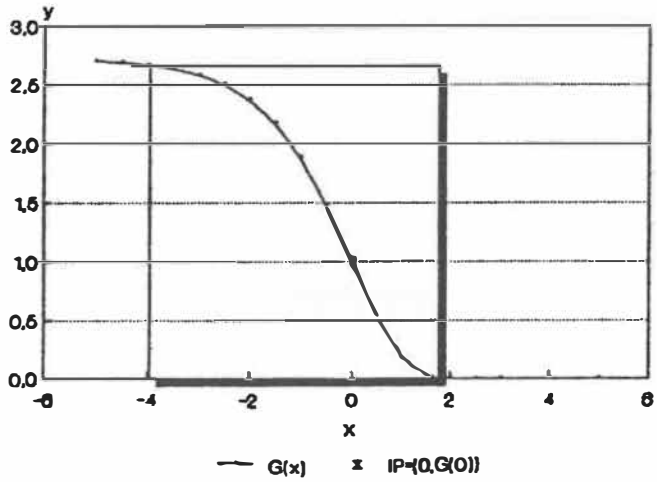
INHG 2.1

Anfangsfläche 460	I-Distanz 11	Stützpunkte 12	Residuum 1			
a 0,9881	b 1,6109	c 101,0093				
G(ip) = 37,1599		1/2G(ip) = 18,5799				
G(9,28) = 37,1965		G(10,39) = 18,527				
HWZ(IP) = 1,11		ZEN = 0,4744				
		RIP = 0,7527				
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	99,08	-0,92
		11	97,71	2	97,92	
		22	95,43	3	96,08	
		33	93,15	4	93,18	
42	91	44	90,87	5	88,71	-2,16
		55	80,54	6	81,95	
		66	70,22	7	72,12	
		77	59,89	8	58,7	
84	49	88	49,57	9	42,14	-7,43
		99	33,38	10	24,7	
		110	17,19	11	10,45	
		119	0	12	2,61	
119	0	121	1			1,61

INHG 2.1



INHG 2.1
relative Position der Schätzung G'

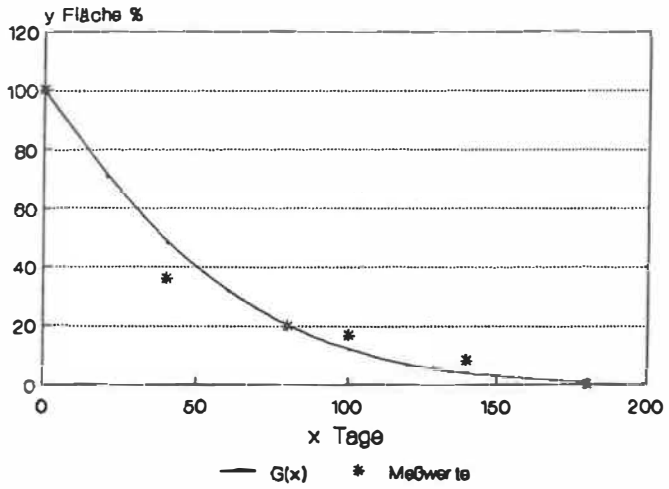


Fall INHG 3 Kaverne 1 re "+ Cort." INHG 3.1

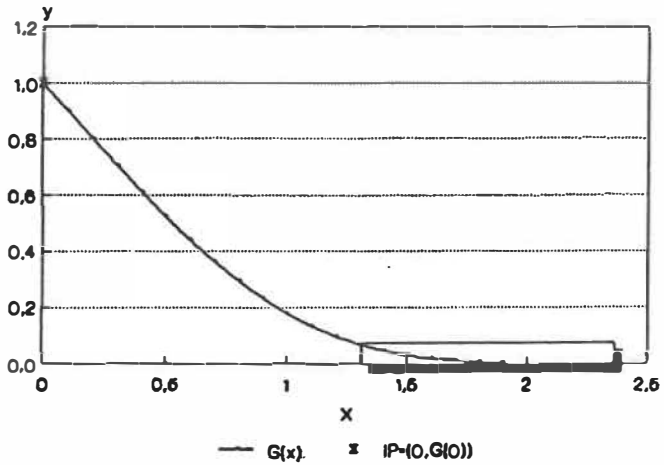
Anfangsfläche 896	I-Distanz 80	Stützpunkte 3	Residuum 2
a 0,0734	b 1,4307	c 4197,1848	
G(ip) =1544,144	1/2G(ip)= 772,0721		
G(-2,7) =1554,654	G(-1,21)= 772,7197		
HWZ(IP)= 1,49	ZEN = 0,3534	RIP = -1,85	

Th.-Tag	Fläche†	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	100	0
		20		1,25	70,46	
37	36	40	36	1,5	48,05	12,5
		60		1,75	31,61	
77	20	80	20	2	20	0
106	17	100	17	2,25	12,12	-4,88
		120		2,5	7	
137	8	140	8	2,75	3,85	-4,15
		160	2	3	2	0
173	0	180		3,25	1,13	

INHG 3.1
+ Fluocortolon



INHG 3.1
relative Position der Schätzung G'



Cart.

Fall INHG 4 Kaverne 1 li "+ Cort." INHG 4.1

Anfangsfläche	I-Distanz	Stützpunkte	Residuum
500	20	9	1

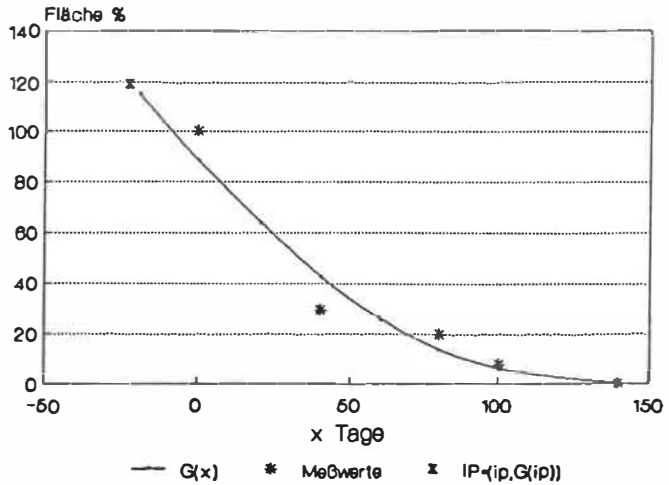
a	b	c
0,4358	1,2517	324,4788

$G(ip) = 119,3758$	$1/2G(ip) = 59,6879$
$G(0,84) = 119,0216$	$G(3,2) = 59,0641$

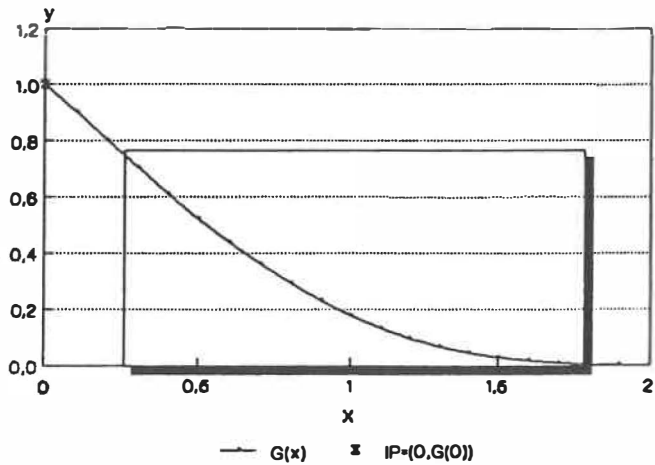
HWZ(IP) =	2,36	ZEN =	0,2231	RIP =	-0,1657
-----------	------	-------	--------	-------	---------

Th.-Tag	Fläche	I.Tag	I	G.Tag	g	I-G
		-20	100	1	114,73	
0	100	0	100	2	88,31	-11,69
		20	64,5	3	63,65	
35	29	40	29	4	42,24	13,24
		60	24,5	5	25,28	
80	20	80	20	6	13,3	-6,7
104	8	100	8	7	5,95	-2,05
		120	1	8	2,17	
137	0	140	1	9	0,61	-0,39

INHG 4.1 Fluocortolon



INHG 4.1 relative Position der Schätzung G'



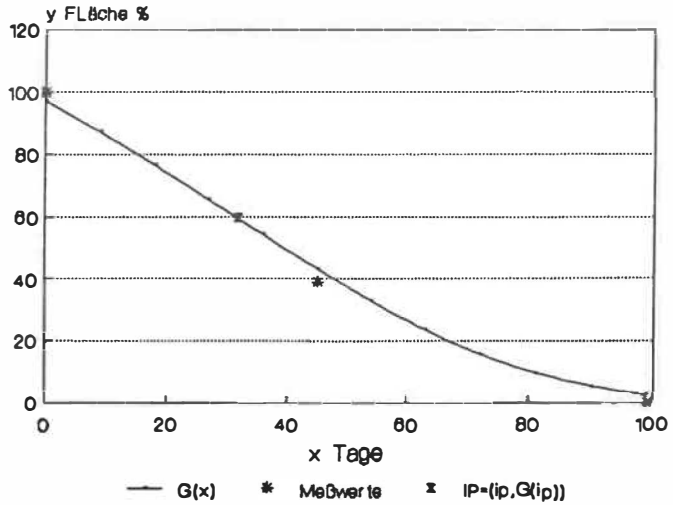
- Cont.

Fall INHG 5 Kaverne 1 re

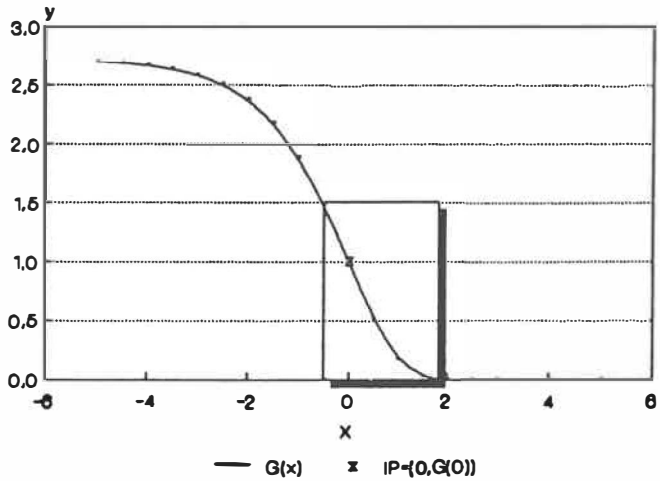
INHG 5.1

Anfangsfläche 380	I-Distanz 9	Stützpunkte 12	Residuum 1			
a 0,6552	b 1,2092	c 161,7004				
G(ip) = 59,48		1/2G(ip)= 29,74				
G(4,53)= 59,51		G(7,3)= 29,79				
HWZ(IP)= 2,77	ZEN = 0,1901	RIP = 0,3209				
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	96,98	3,02
		9	87,87	2	87,14	
		18	75,77	3	76,57	
		27	63,67	4	65,49	
		36	51,57	5	54,21	
41	39	45	39,47	6	43,13	-3,66
		54	33,05	7	32,71	
		63	26,64	8	23,42	
		72	20,23	9	15,63	
		81	13,82	10	9,59	
		90	7,41	11	5,31	
96	0	99	1	12	2,6	-1,6

INHG 5.1



INHG 5.1
relative Position der Schätzung G'

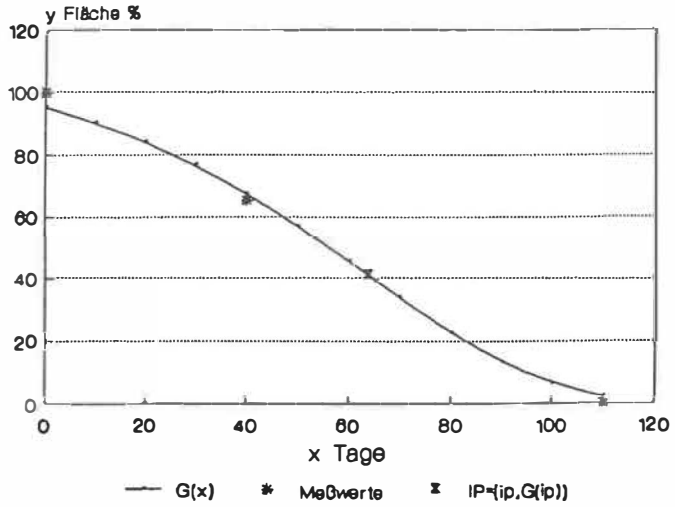


Fall INHG 6 Kaverne 1 li

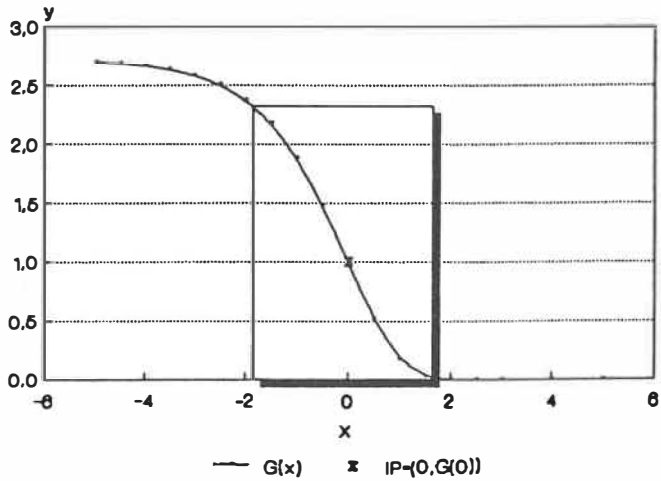
INHG 6.1

Anfangsfläche 500	I-Distanz 10	Stützpunkte 12	Residuum 1			
a 0,8877	b 1,3338	c 111,6986				
G(ip) = 41,0885	1/2G(ip) = 20,5443					
G(7,38) = 41,1453	G(9,21) = 20,5714					
HWZ(IP)= 1,83	ZEN = 0,2878	RIP = 0,58				
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	95,28	4,72
		10	91,25	2	90,35	
		20	82,5	3	84,18	
		30	73,75	4	76,6	
42	65	40	65	5	67,53	-2,53
		50	54,84	6	57,09	
		60	45,7	7	45,63	
		70	36,56	8	33,84	
		80	27,42	9	22,71	
		90	18,28	10	13,35	
		100	10,14	11	6,56	
109	0	110	1	12	2,55	-1,55

INHG 6.1



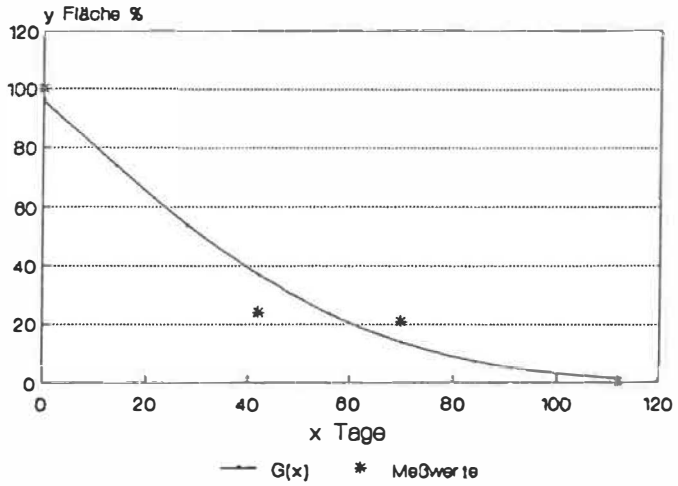
INHG 6.1
relative Position der Schätzung G'



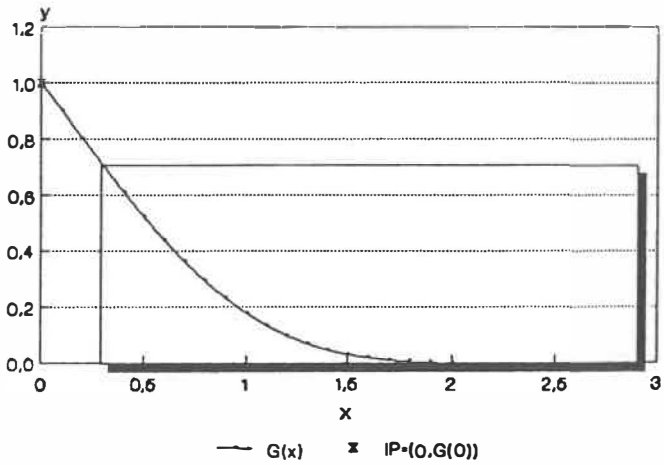
Fall INHG 7 Kaverne 1 re "+ Cort." INHG 7.1

Anfangsfläche 1080	I-Distanz 14	Stützpunkte 9	Residuum 0,3			
a 0,327	b 1,1974	c 365,53				
G(ip) = 134,47	1/2G(ip) = 67,235					
G(-0,6) = 134,04	G(2,3) = 67,349					
HWZ(IP) = 2,9	ZEN = 0,1816	RIP = -0,2				
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	95,87	4,23
		14	76,69	2	73,61	
		28	43,38	3	53,65	
40	24	42	24,07	4	36,73	-12,66
		56	22,68	5	23,34	
71	21	70	21,3	6	13,56	7,74
		84	14	7	7,07	
		98	7	8	3,24	
115	0	112	0,3	9	1,27	-0,97

INHG 7.1
♦ Fluocortolon



INHG 7.1
relative Position der Schätzung G'



• Cont.

Fall INHG 8 Kaverne 1 li "+ Cort." INHG 8.1

Anfangsfläche 864	I-Distanz 12	Stützpunkte 12	Residuum 0,5
----------------------	-----------------	-------------------	-----------------

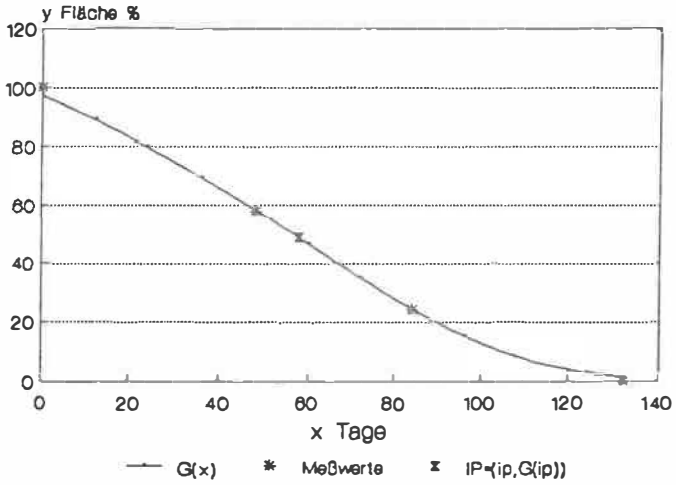
a 0,7852	b 1,2761	c 132,35
-------------	-------------	-------------

G(ip) = 48,6888	1/2G(ip) = 24,3444
G(5,82) = 48,7168	G(7,98) = 24,3665

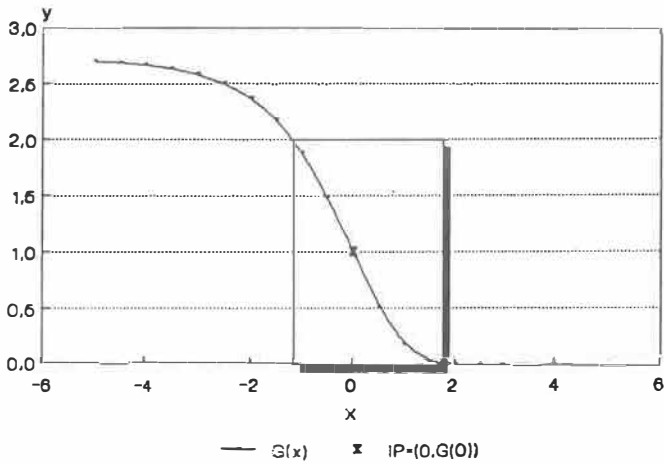
HWZ(IP) = 2,16	ZEN = 0,2438	RIP = 0,4382
----------------	--------------	--------------

Fläche†	Th.-Tag	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
100	0	0	100	1	97,21	2,78
		12	89,5	2	89,27	
		24	79	3	80,07	
		36	68,5	4	69,69	
58	43	48	58	5	58,38	-0,38
		60	46,66	6	46,58	
		72	35,33	7	34,91	
24	84	84	24	8	24,16	-0,16
		96	18,11	9	15,11	
		108	12,24	10	8,3	
		120	6,37	11	3,86	
0	129	132	0,5	12	1,45	-0,95

INHG 8.1 + Fluocortolon



INHG 8.1 relative Position der Schätzung G'



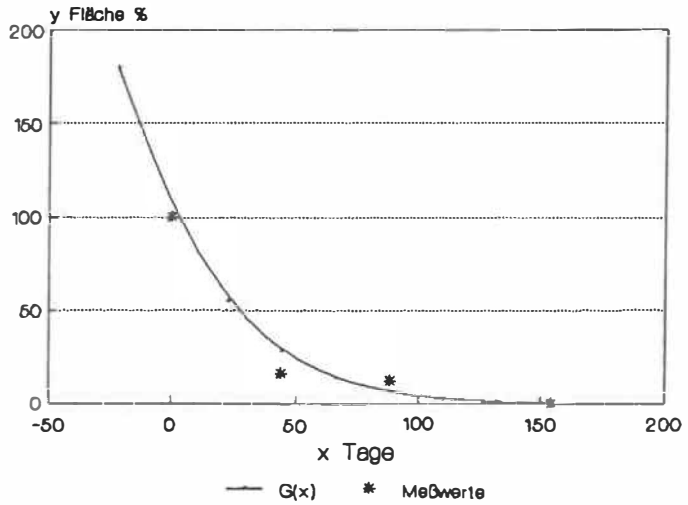
* Cont.

Fall INHG 9 Kaverne 1 li INHG 9.1

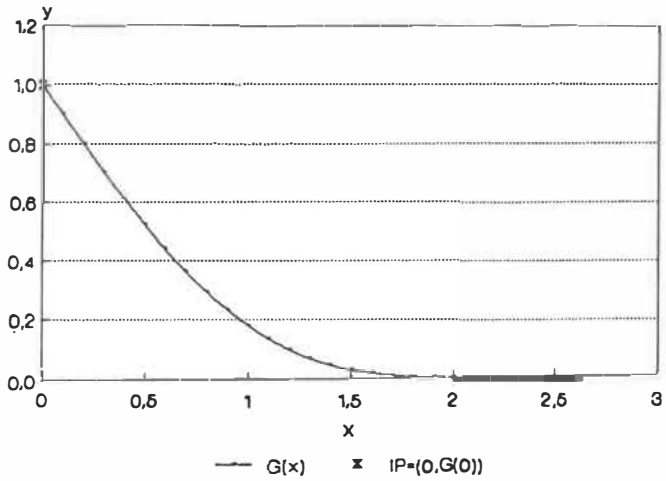
Anfangsfläche 735	I-Distanz 22	Stützpunkte 9	Residuum 1
a 0,0019	b 1,0843	c 157959,17	
G(ip) = 58113,18		1/2G(ip) = 29056,590	
G(-22,6) = 58114,16		G(-16,1) = 28055,93	
HWZ(IP) = 6,5		ZEN = 0,0809	RIP = -3,5201

Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
		-22	100	1	179,94	
0	100	0	100	2	101,61	-1,61
		22	100	3	54,68	
44	16	44	16	4	27,93	-11,93
		66	12	5	13,48	
86	12	88	12	6	6,11	5,89
		110	1	7	2,59	
		132	1	8	1,02	
144	0	154	1	9	0,37	0,63

INHG 9.1



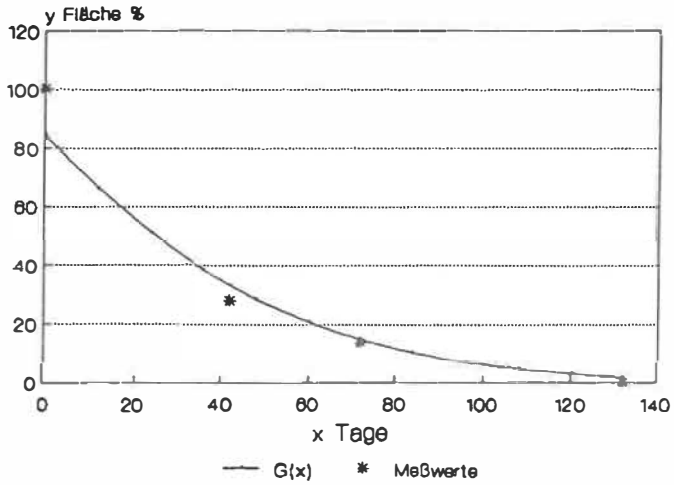
INHG 9.1
relative Position der Schätzung G'



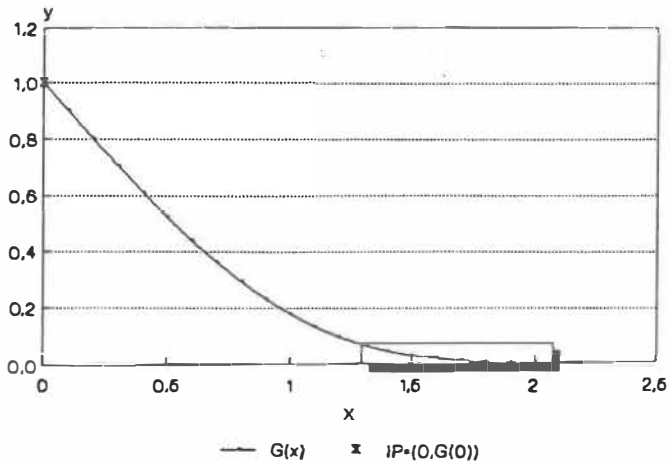
Fall INHG 10 Kaverne 1 re "+ Cort." INHG 10.1

Anfangsfläche 510	I-Distanz 12	Stützpunkte 12	Residuum 1			
a 0,0317	b 1,0664	c 3361,2747				
G(ip) =1236,613		1/2G(ip)= 618,3065				
G(-19,2)=1236,625		G(-11,0)= 618,3895				
HWZ (IP)= 8,2		ZEN = 0,0643	RIP = -1,8427			
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	84,62	15,38
		12	76	2	66,26	
		24	52	3	51,05	
		36	28	4	38,65	
42	28	42		4,5	33,4	-5,4
		48	28	5	28,73	
		60	21	6	20,94	
70	14	72	14	7	14,94	-0,94
		84	11,4	8	10,43	
		96	8,8	9	7,1	
		108	6,2	10	4,72	
		120	3,6	11	3,05	
133	0	132	1	12	1,91	-0,91

INHG 10.1
 • Fluocortolon



INHG 10.1
 relative Position der Schätzung G'



• Cart.

Fall INHG 11 Kaverne 1 re "+ Cort." INHG 11.1

Anfangsfläche 1554	I-Distanz 72	Stützpunkte 3	Residuum 0,2
-----------------------	-----------------	------------------	-----------------

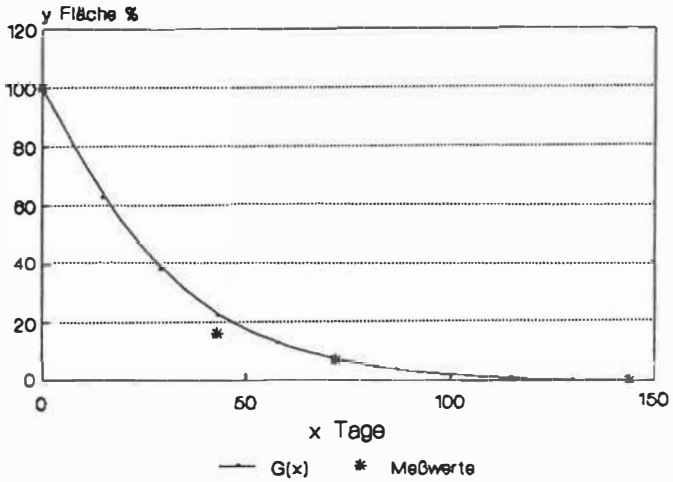
a 0,0027	b 1,337	c 267500,57
-------------	------------	----------------

G(ip) = 98413,46	1/2G(ip) = 49206,7
G(-6,1) = 98412,1	G(-4,3) = 49206,06

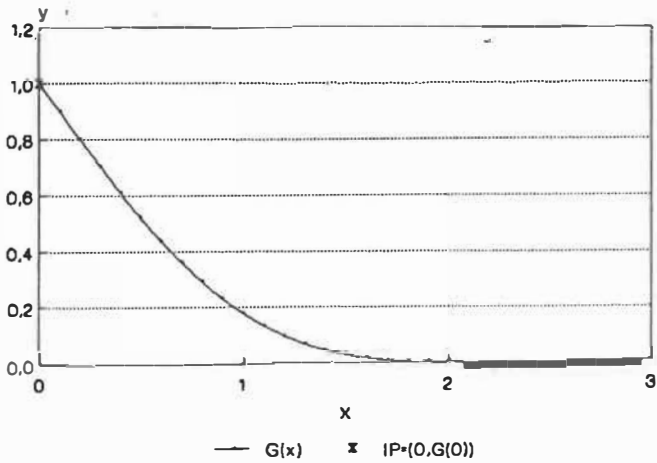
HWZ(IP) = 1,8	ZEN = 0,2926	RIP = -3,5569
---------------	--------------	---------------

Th.-Tag	Fläche†	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	100	0
		14,5		1,2	62,37	
		29		1,4	37,82	
42	16	43	16	1,6	22,26	-6,26
		57,5		1,8	12,69	
72	7	72	7	2	7	0
		86,5		2,2	3,72	
		101		2,4	1,9	
		115		2,6	0,93	
		130		2,8	0,44	
150	0	144	0,2	3	0,2	0

INHG 11.1
• Flucocortolon



INHG 11.1
relative Position der Schätzung G'



• Cart.

Fall INHG 12 Kaverne 1 li "+ Cort." INHG 12.1

Anfangsfläche 1480	I-Distanz 40	Stützpunkte 12	Residuum 0,3
-----------------------	-----------------	-------------------	-----------------

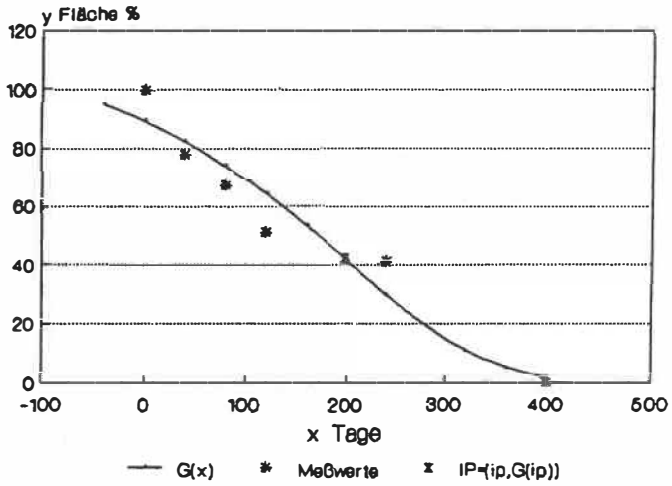
a	b	c
0,8681	1,325	114,8138

G(ip) = 42,2376	1/2G(ip) = 21,1188
G(6,953) = 42,209	G(8,82) = 21,1369

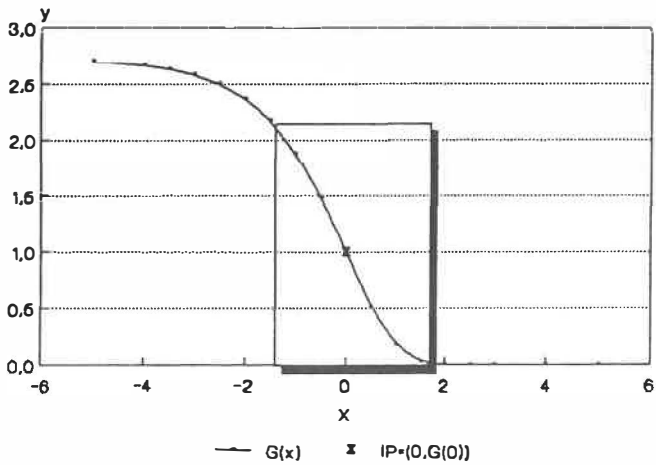
HWZ(IP) = 1,867	ZEN = 0,2821	RIP = 0,4953
-----------------	--------------	--------------

Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
		-40	100	1	95,19	
0	100	0	100	2	89,57	-10,43
45	78	40	78,04	3	82,62	4,58
77	67	80	67,03	4	74,24	7,21
116	51	120	50,68	5	64,44	13,76
		160	47,44	6	53,41	
		200	44,06	7	41,65	
256	41	240	40,54	8	29,95	-11,04
		280	30,48	9	19,35	
		320	20,42	10	10,85	
		360	10,36	11	5,04	
408	0	400	0,3	12	1,82	1,52

INHG 12.1
♦ Flucortolon



INHG 12.1
relative Position der Schätzung G'



♦ Cont.

Fall INHG 12 Kaverne 2 re "+ Cort." INHG 12.2

Anfangsfläche	I-Distanz	Stützpunkte.	Residuum
486	39	9	1

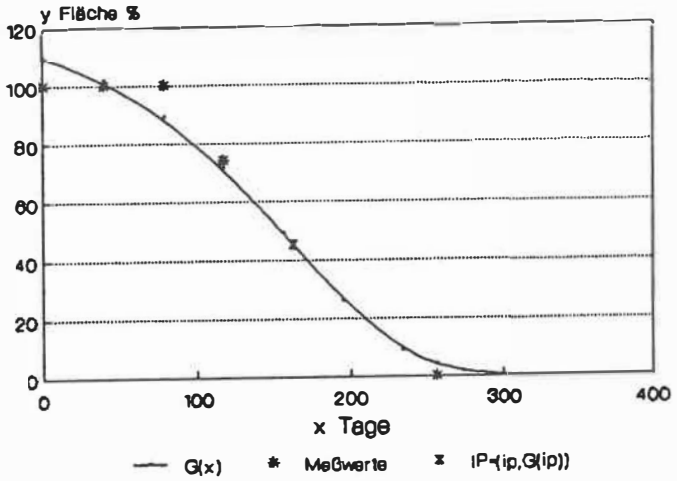
a	b	c
0,936	1,6898	122,9588

G(ip) = 45,234	1/2G(ip) = 22,617
G(5,175) = 45,2639	G(6,18) = 22,6176

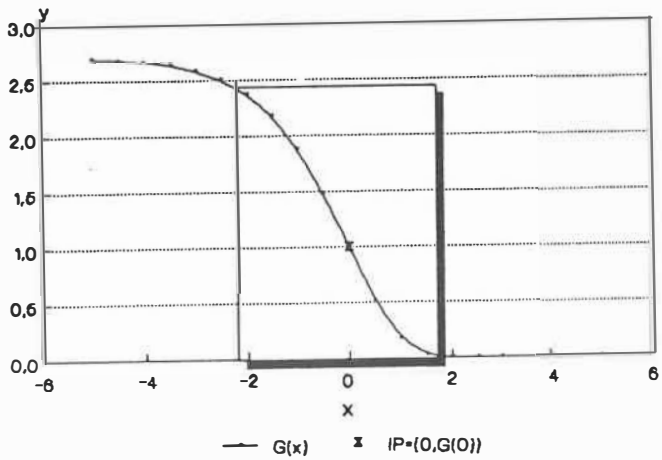
HWZ(IP) = 1,005	ZEN = 0,524	RIP = 0,6423
-----------------	-------------	--------------

Th.-Tag	Fläche*	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	109,95	-9,95
45	100	39	100	2	101,78	-1,78
77	100	78	100	3	89,35	10,65
116	74,07	117	74,07	4	71,68	2,39
		156	49,7	5	49,41	0,29
		195	25,35	6	26,34	-0,99
		234	1	7	9,1	
256	0	256	1	7,5	4,16	-6,5
		273	1	8	1,51	
		312	1	9	0,07	

INHG 12.2
• Fluocortolon



INHG 12.2
relative Position der Schätzung G'



• Cart.

Fall INHG 13 Kaverne 1 re "+ Cort." INHG 13.1

Anfangsfläche 1750	I-Distanz 15	Stützpunkte 9	Residuum 0,2
-----------------------	-----------------	------------------	-----------------

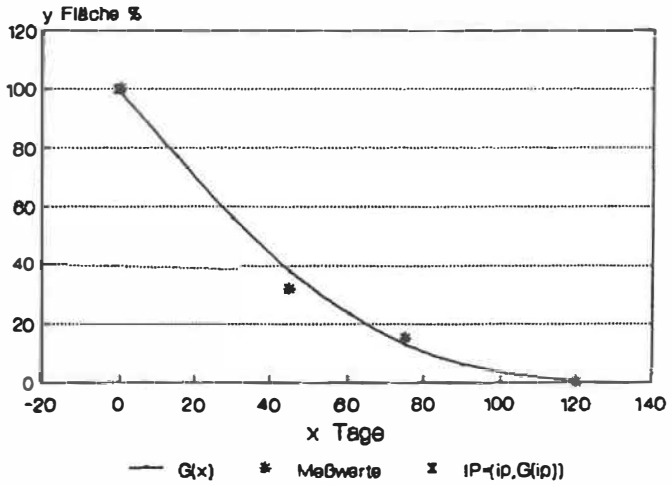
a 0,4434	b 1,2471	c 271,3756
-------------	-------------	---------------

G(ip) = 99,8335	1/2G(ip) = 49,9168
G(0,94) = 99,7525	G(3,333) = 49,6908

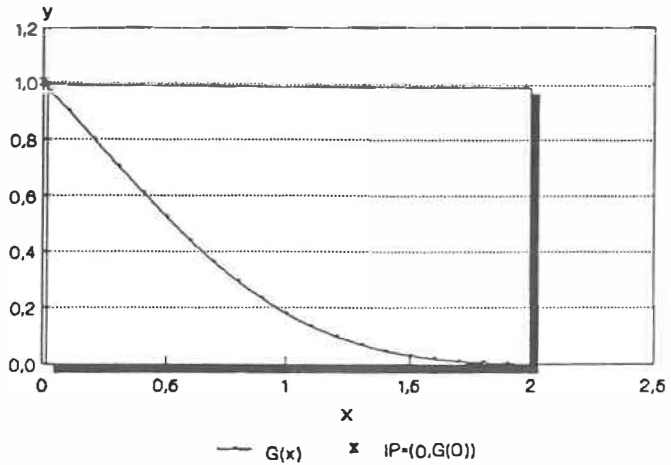
HWZ(IP) = 2,393	ZEN = 0,2201	RIP = -0,0075
-----------------	--------------	---------------

Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	98,42	1,58
		15	77,32	2	76,61	
		30	54,66	3	56,04	
42	32	45	32	4	37,95	-5,95
		60	23,5	5	23,34	
		78	15	75	15	
90	10	7	5,97			
105	5	8	2,32			
118	0	120	0,2	9	0,71	-0,51

INHG 13.1
 ♦ Fluocortolon



INHG 13.1
 relative Position der Schätzung G'



♦ Cart.

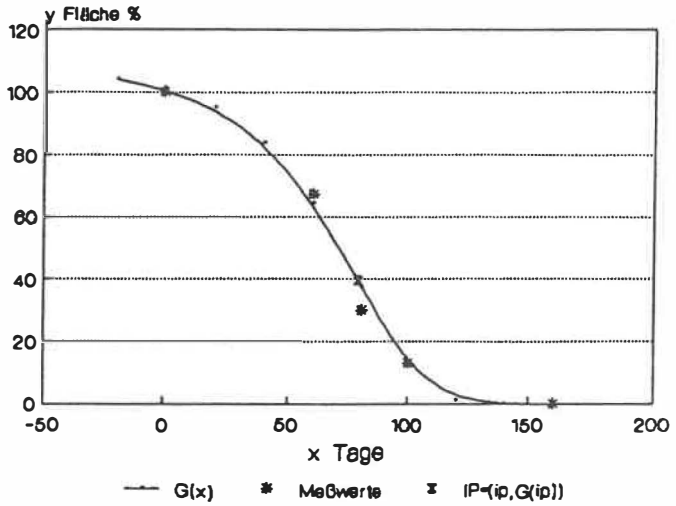
Fall INHG 14 Kaverne 1 li

INHG 14.1

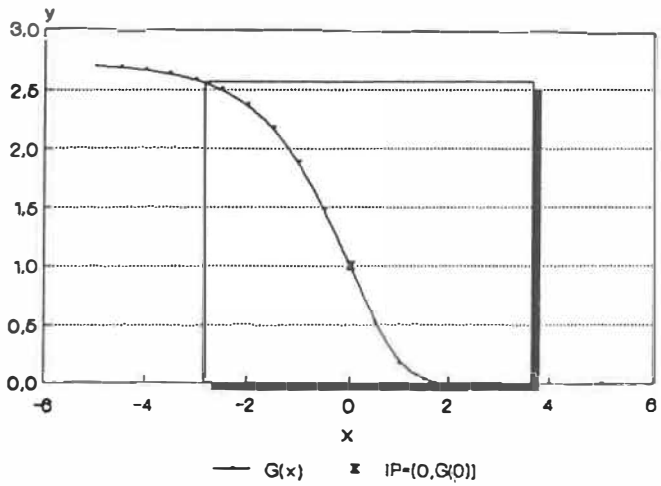
Anfangsfläche 300	I-Distanz 20	Stützpunkte 9	Residuum 0,1
a 0,9867	b 2,071	c 107,0205	
G(ip) = 39,3728		1/2G(ip)=	19,6864
G(5,928)= 39,3787		G(6,655)=	19,6028
HWZ (IP)= 0,727		ZEN = 0,7243	RIP = 0,4364

Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
		-20	100	1	104,1	
0	100	0	100	2	101,06	-1,06
		20	100	3	95,05	
		40	100	4	83,71	
64	67	60	67	5	64,34	2,66
78	30	80	30	6	37,31	-7,31
100	13	100	13	7	12,07	0,93
		120	0,1	8	1,16	
		140	0,1	9	0,009	0,0001
154	0	160		10	0	

INHG 14.1



INHG 14.1
relative Position der Schätzung G'



Fall INHG 15 Kaverne 1 re

INHG 15.1

Anfangsfläche	I-Distanz	Stützpunkte	Residuum			
750	120	3	2			

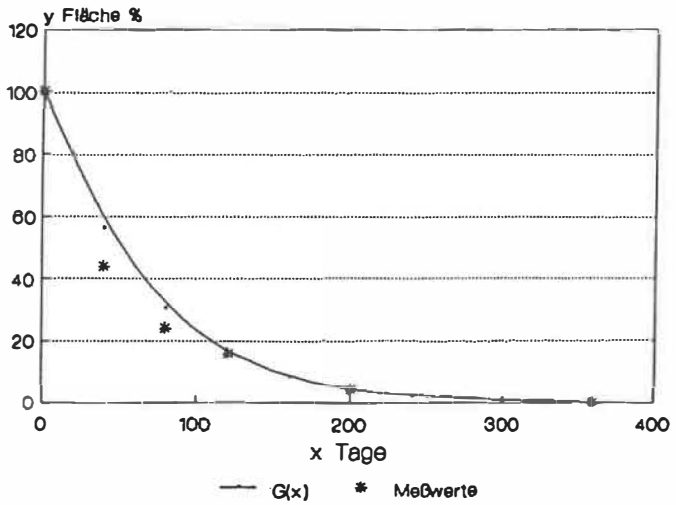
a	b	c				
0,000006	1,1347	80959137,				

G(ip) = 29784866		1/2G(ip) = 14892433				
G(-4,15) = 29783851		G(-3,93) = 14892469				

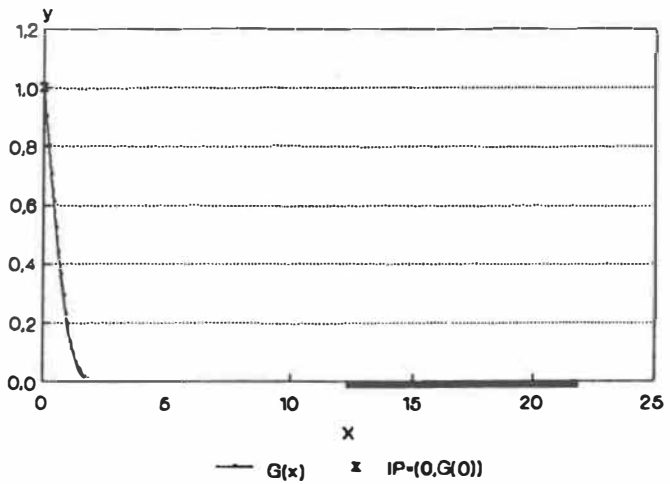
HWZ(IP) =	0,22	ZEN = 2,3936	RIP = -1,7198			

Th.-Tag	Fläche	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	100	0
40	44	40		1,33	56,02	-16,02
83	24	80		1,66	30,62	-5,38
114	16	120	16	2	16	0
		160		2,33	8,29	
194	4	200		2,66	4,17	-0,17
		240	2	3	2	
		280				
		320				
360	0	360	0	4	0,18	-0,18

INHG 15.1



INHG 15.1
relative Position der Schätzung G'

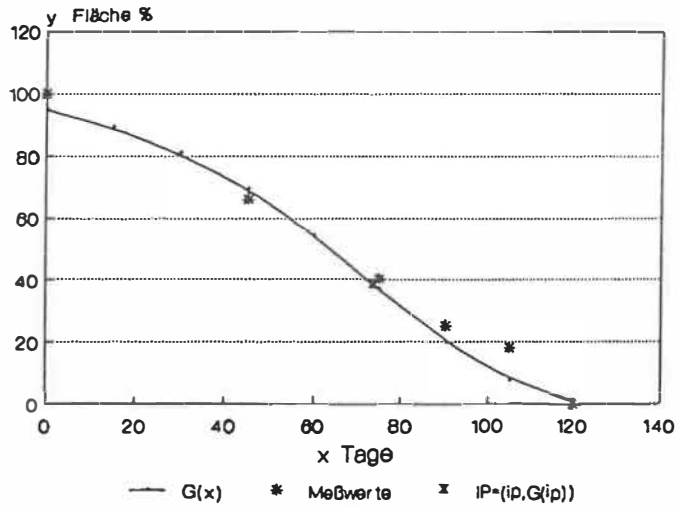


Fall INHG 16 Kaverne 1 re

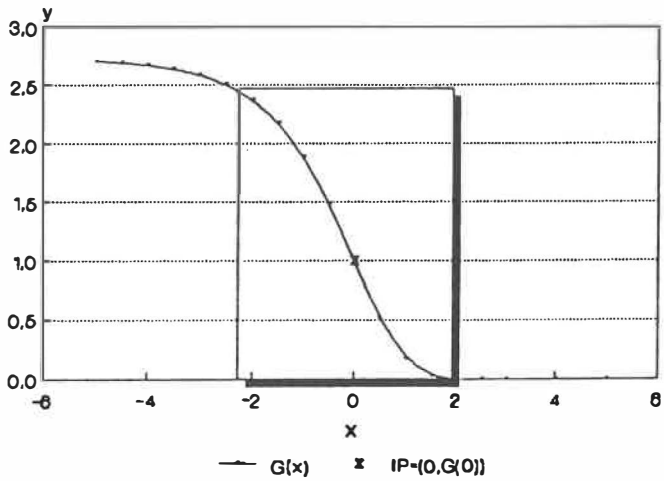
INHG 16.1

Anfangsfläche	I-Distanz	Stützpunkte	Residuum			
667	15	9	0,5			
a	b	c				
0,9384	1,594	104,8516				
G(ip) = 38,5749	1/2G(ip) = 19,2875					
G(5,91) = 38,5487	G(7,04) = 19,2563					
HWZ(IP) = 1,13	ZEN = 0,466	RIP = 0,6138				
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	94,74	5,26
		15	88,6	2	89,2	
		30	77,3	3	81,03	
42	66	45	66	4	69,53	-3,53
		60	53	5	54,48	
71	40	75	40	6	36,93	4,07
85	25	90	25	7	19,86	5,14
113	18	105	18	8	7,39	10,61
125	0	120	0,5	9	1,53	-1,03

INHG 16.1



INHG 16.1
relative Position der Schätzung G'



Fall INHG 17 Kaverne 1 re

INHG 17.1

Anfangsfläche 400	I-Distanz 35	Stützpunkte 3	Residuum 1
----------------------	-----------------	------------------	---------------

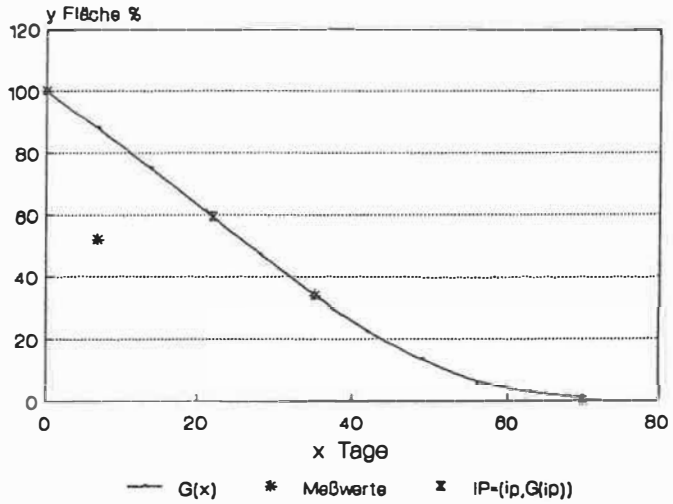
a 0,8646	b 3,2688	c 160,8831
-------------	-------------	---------------

G(ip) = 59,1889	1/2G(ip) = 29,5945
G(1,628) = 59,1597	G(2,073) = 29,5472

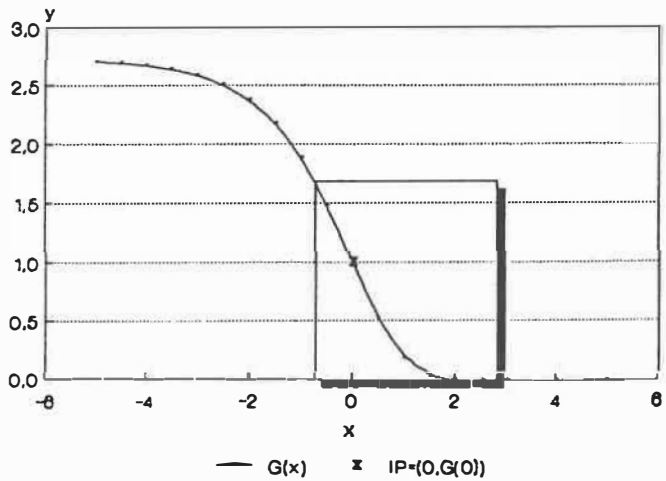
HWZ(IP) = 0,445	ZEN = 1,1834	RIP = 0,314
-----------------	--------------	-------------

Th.-Tag	Fläche†	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	100	0
6	52	7	52	1,2	88,06	-36,06
		14		1,4	74,96	
		21		1,6	61,12	
		28		1,8	47,19	
35	34	35	34	2	34	0
		42		2,2	22,44	
		49		2,4	13,25	
		56		2,6	5,38	
		63		2,8	2,92	
65	0	70	1	3	1	0

INHG 17.1



INHG 17.1
relative Position der Schätzung G'

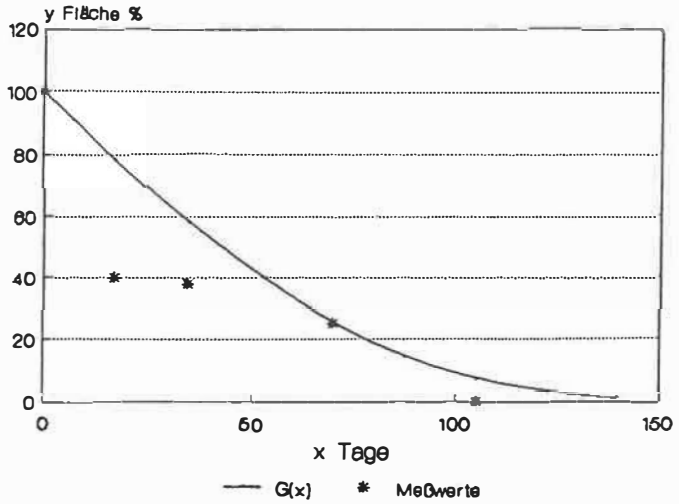
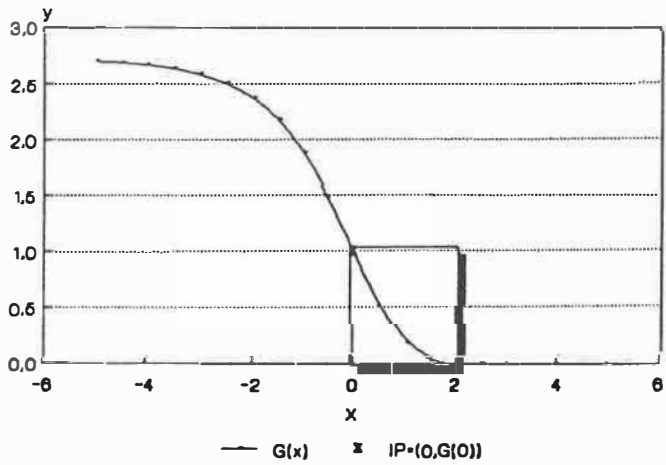


Fall INHG 18 Kaverne 1 li "+ Cort." INHG 18.1

Anfangsfläche 400	I-Distanz 70	Stützpunkte 3	Residuum 1
a 0,6366	b 2,3219	c 285,3913	
G(ip) = 104,9955		1/2G(ip) = 52,4977	
G(0,944) = 104,9509		G(1,569) = 52,4701	
HWZ (IP) = 0,625		ZEN = 0,8426	RIP = -0,0373

Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	100	0
17	40	17,5	40	1,25	78,2	-38,2
36	38	35	38	1,5	57,73	-22,73
		52,5		1,75	39,69	
70	25	70	25	2	25	0
		87,5		2,25	14,12	
102	0	105	1	2,5	6,98	-5,98
		122,5		2,75	2,92	
		140	1	3	1	0

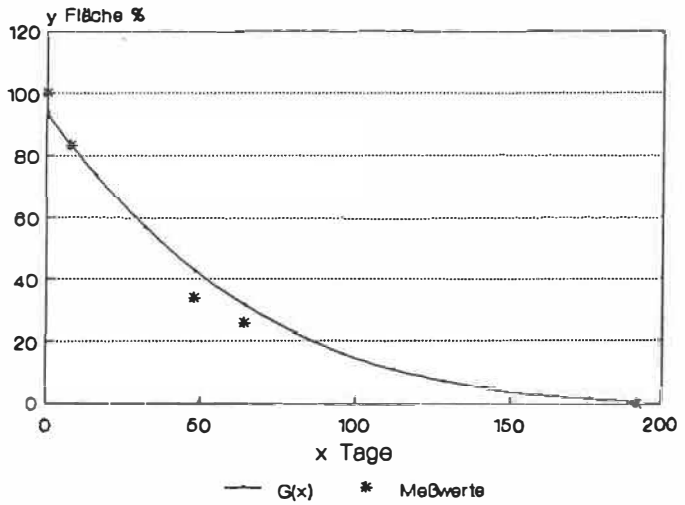
INHG 18.1


 INHG 18.1
 relative Position der Schätzung G'


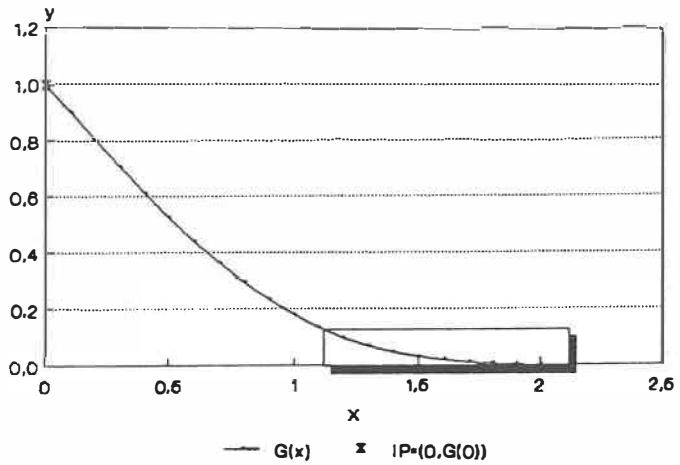
• Cont.

Fall INHG 19		Kaverne 1 re		"+ Cort."		INHG	19.1
Anfangsfläche	I-Distanz	Stützpunkte		Residuum			
770	16	12		0,5			
a		b		c			
0,058		1,0793		2024,5153			
G(ip) = 744,7776		1/2G(ip) = 372,3888					
G(-13,7) = 744,46		G(-6,81) = 372,2292					
HWZ(IP) = 6,89		ZEN = 0,0764		RIP = -1,1315			
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G	
0	100	0	100	1	93,68	6,32	
8	83	8		1,5	83,13	-0,13	
		16	83	2	73,43		
		32	58,5	3	56,45		
48	34	48	34	4	42,5	-8,5	
60	26	64	24	5	31,29	-7,29	
		80	20,6	6	22,48		
		96	17,25	7	15,73		
		112	13,9	8	10,7		
		128	10,55	9	7,06		
		144	7,2	10	4,51		
		160	3,85	11	2,78		
		176	0,5	12	1,64		
188	0	192	0,5	13	0,93	-0,43	

INHG 19.1



INHG 19.1
relative Position der Schätzung G'

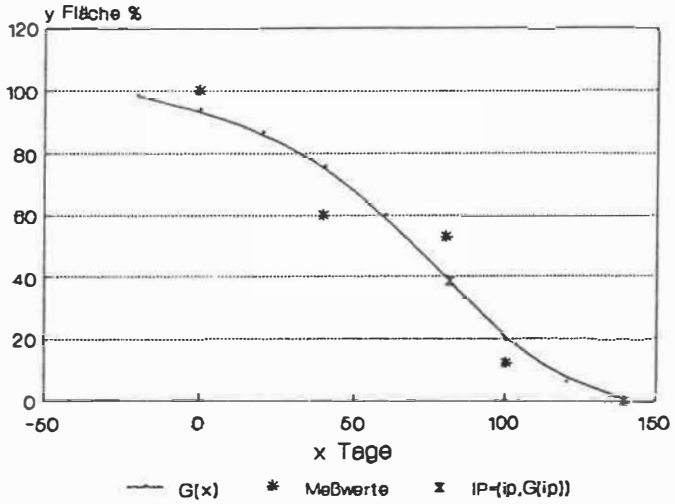


Fall INHG 20 Kaverne 1 re

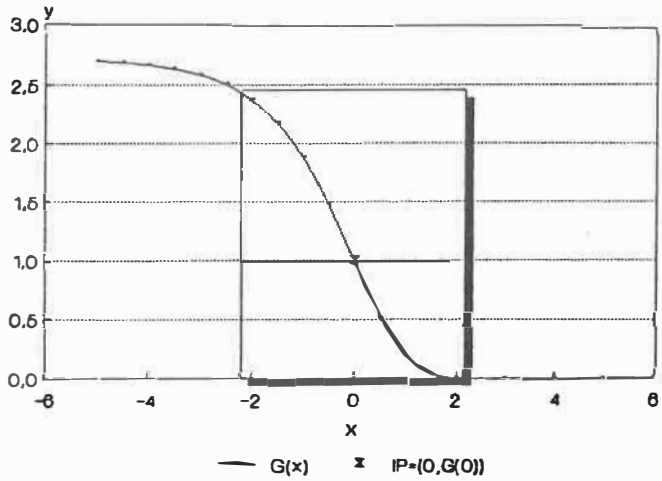
INHG 20.1

Anfangsfläche 400	I-Distanz 20	Stützpunkte 9	Residuum 1			
a 0,9646	b 1,7307	c 104,5614				
G(ip) = 38,466	1/2G(ip) = 19,233					
G(6,06) = 38,4519	G(7,02) = 19,2213					
HWZ (IP) = 0,96	ZEN = 0,5485	RIP = 0,58				
Th.-Tag	Fläche†	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
		-20	100	1	98,24	
0	100	0	100	2	93,86	6,14
		20	80	3	86,75	
45	60	40	60	4	75,68	-15,68
		60	56,5	5	59,76	
80	53	80	53	6	39,71	13,29
103	12	100	12	7	19,57	-7,75
		120	6,5	8	5,75	
138	0	140	1	9	0,69	0,31

INHG 20.1

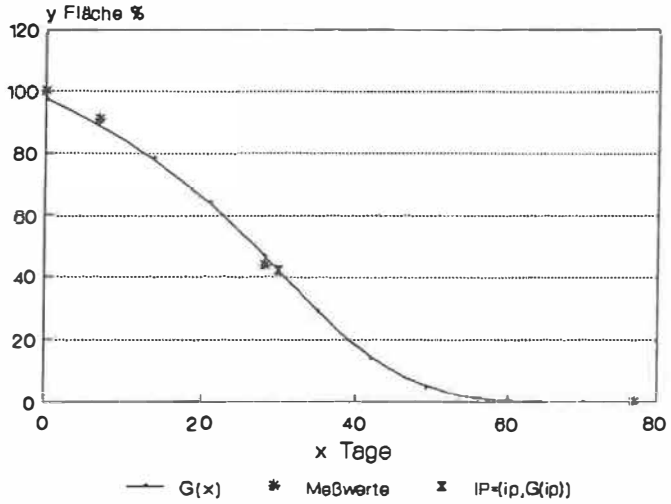


INHG 20.1
relative Position der Schätzung G'

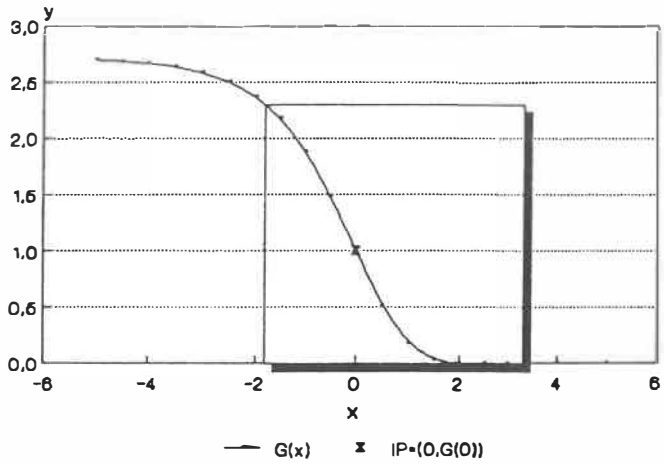


Fall INHG 21 Kaverne 1 li		"+ Cort."		INHG 21.1		
Anfangsfläche 2200	I-Distanz 7	Stützpunkte 9	Residuum 0,2			
a 0,9003		b 1,5356	c 114,6988			
G(ip) = 42,1977		1/2G(ip) = 21,0988				
G(5,255) = 42,1816		G(6,485) = 21,0509				
HWZ(IP) = 1,23		ZEN = 0,4281	RIP = 0,3868			
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	97,61	2,39
5	91	7	91	2	89,53	1,47
		14	75,32	3	78,41	
		21	59,66	4	63,96	
27	44	28	44	5	46,78	-2,78
		35	33	6	28,94	
		42	22	7	13,84	
		49	11	8	4,46	
		56	0,2	9	0,78	-0,58
		63		10	0,05	
		70		11	0,0009	
77	0	77		12	0	

INHG 21.1



INHG 21.1
relative Position der Schätzung G'



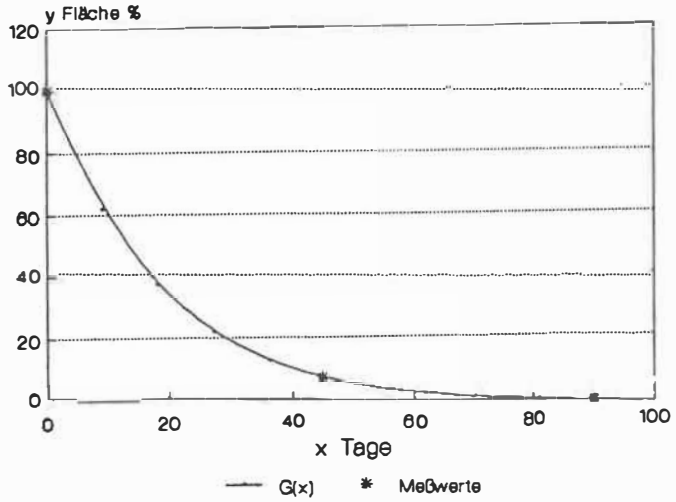
→ Cort.

Fall INHG 22 Kaverne 1 re

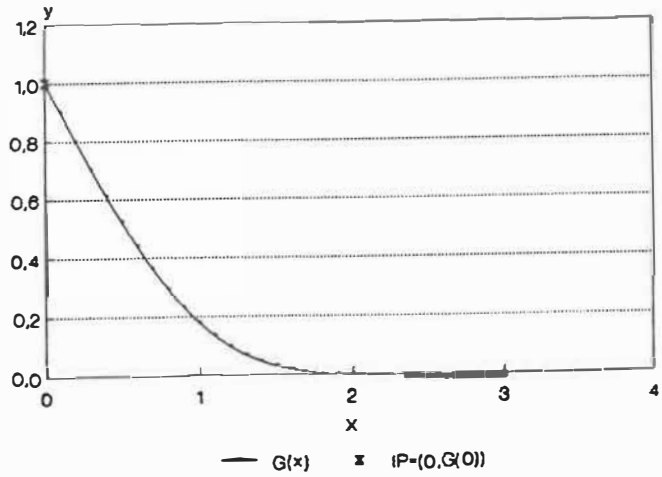
INHG 22.1

Anfangsfläche 1600	I-Distanz 45	Stützpunkte 3	Residuum 0,25			
a 0,0002	b 1,2531	c 3662696,7				
G(ip) =1347506,		1/2G(ip)=673753,06				
G(-9,42)=1347581,		G(-7,09)=673795,10				
HWZ(IP)= 2,33		ZEN = 0,226	RIP = -5,2138			
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	100	0
		9		1,2	61,57	
		18		1,4	37,07	
		27		1,6	21,8	
		36		1,8	12,51	
47	7	45	7	2	7	0
		54		2,2	3,81	
		63		2,4	2,01	
		70		2,6	1,03	
		81		2,8	0,51	
84	0	90	0,25	3	0,25	0

INHG 22.1



INHG 22.1
relative Position der Schätzung G'

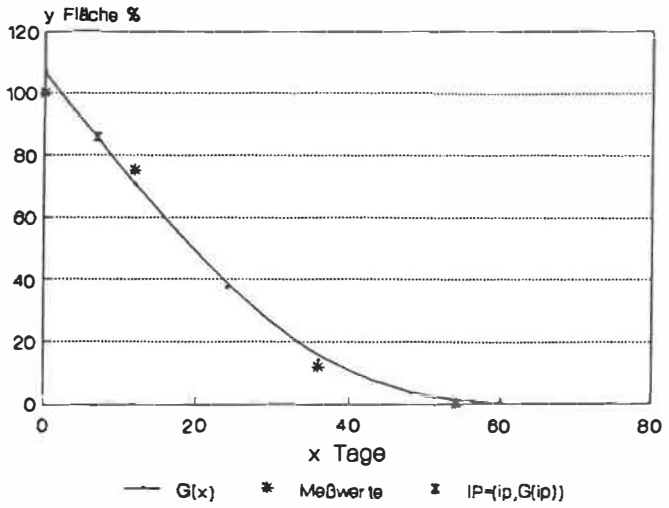


Fall INHG 23 Kaverne 1 li

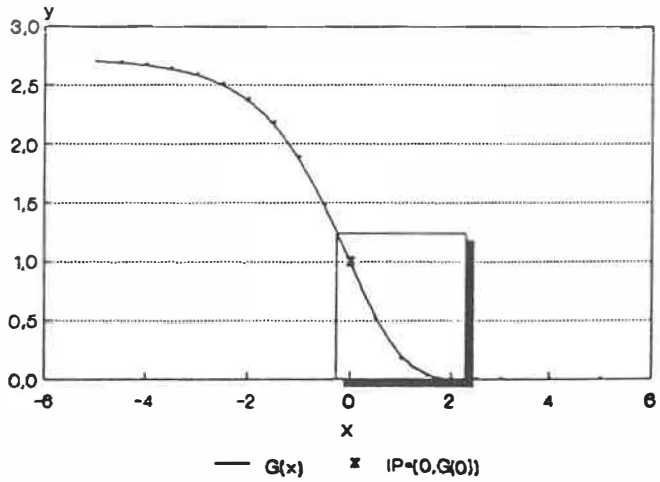
INHG 23.1

Anfangsfläche 300	I-Distanz 12	Stützpunkte 6	Residuum 1			
a 0,6008	b 1,5324	c 232,7007				
G(ip) = 85,6106	1/2G(ip) = 42,8053					
G(1,58) = 85,6143	G(2,814) = 42,8038					
HWZ(IP) = 1,234	ZEN = 0,4267	RIP = 0,1289				
Th.-Tag	Fläche	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	106,6	-6,6
12	75	12	75	2	70,35	4,65
		24	43,5	3	37,21	
35	12	36	12	4	14,02	-2,02
		48	1	5	3,14	
53	0	54		5,5	1,12	-0,12
		60	1	6	0,31	

INHG 23.1



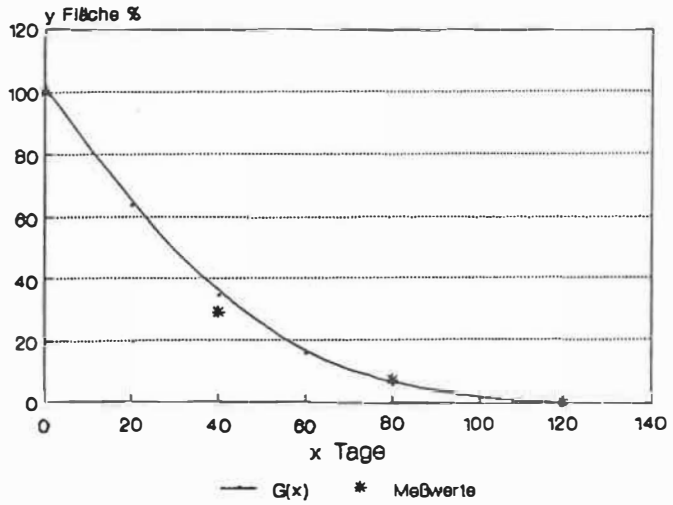
INHG 23.1
relative Position der Schätzung G'



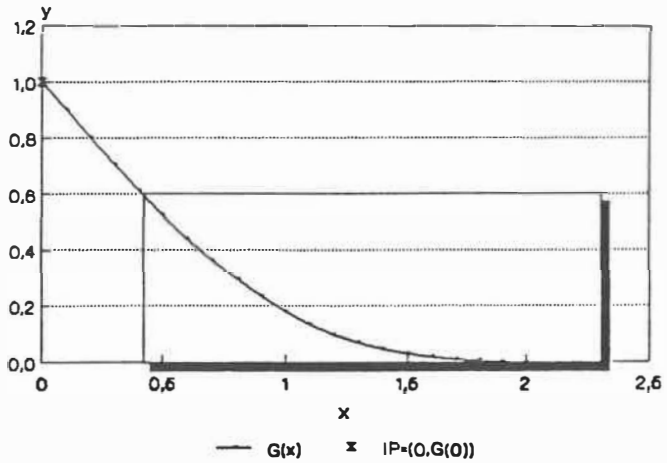
Fall INHG 24 Kaverne 1 li "+ Cort." INHG 24.1

Anfangsfläche 390	I-Distanz 20	Stützpunkte 6	Residuum 1			
a 0,3127	b 1,3096	c 465,96				
G(ip) =171,4295		1/2G(ip)= 85,7148				
G(-0,56)=171,4818		G(1,394)= 85,7031				
HWZ(IP)= 1,954		ZEN = 0,2695	RIP = -0,26			
Th.-Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
0	100	0	100	1	101,65	-1,65
		20	64,5	2	63,44	
42	29	40	29	3	34,22	-5,22
		60	18	4	15,25	
81	7	80	7	5	5,29	1,71
		100	1	6	1,32	
113	0	120	0	7	0,21	-0,21

INHG 24.1



INHG 24.1
relative Position der Schätzung G'



- Cart.

5.0.0. Ergebnisse von Gruppenanalysen

Deskriptive Adäquatheit der Schätzungen, Vergleichbarkeit der Gruppen INH und INHG, Vergleich von INH und INHG in unbereinigten Gruppen, Vergleich von Schlußzeit und Verzögerung innerhalb INHG, Vergleich von INH und INHG in bereinigten Gruppen, Einfluß von Kortikosteroiden unter INHG, Einfluß des Acetylierer-Phänotyps unter INH, Sputumkonversion und Bakterienvernichtung unter INH

5.1.0. Deskriptive Adäquatheit der Schätzungen

Für die deskriptive Adäquatheit der Schätzungen ist entscheidend, ob die Stichproben, d.h. Meßwerte hinreichend genau von den Schätzungen approximiert werden und ob die so erhaltenen Approximationen systematisch verzerrt sind.

Die Schätzungen sollen in der Lage sein, trotz multipler Einflüsse brauchbare Approximationen innerhalb "vernünftiger" Flächengrenzen zu liefern.

Als Untersuchungs-Kollektiv für diese Frage ist die INHG-Gruppe geeignet, da sie bei ausreichender Größe nur Einzelkavernen zwischen 300 und 2.200 mm² Fläche enthält, und so mögliche Interaktionen zwischen Kavernen z.B. in Kavernensystemen auf dem gleichen Lungenflügel ausgeschlossen sind.

Mechanische Faktoren können systematisch derzeit nicht ausgeschlossen werden. Begleiterkrankungen sind hinreichend dokumentiert.

Ein prinzipieller Unterschied von INH und INHG-Na in der Wirkung auf Tuberkelbakterien besteht nicht, so daß die gewonnenen Ergebnisse auch auf andere Therapiegruppen übertragbar sind, insbesondere auf INH.

Die mögliche Güte einer Approximation hängt von der Datenqualität und vom verwendeten Algorithmus zur Anpassung ab.

Der angegebene "naive" Schätzalgorithmus wurde aus pragmatischen Gründen gewählt, da er besonders einfach implementierbar ist.

(s. 4.2.1.)

Eine ausreichende qualitative Überprüfung der deskriptiven Adäquatheit ist hiermit möglich.

Hierin ist kein wesentlicher Nachteil z.B. gegenüber Verfahren zur Minimierung der Abweichungs-Varianzen erkennbar, da die durchschnittlich geringe Zahl der Stützstellen eine hinreichende statistische Sicherung, z.B. mit Angabe von Vertrauensgrenzen für die Stichprobenabweichungen, nicht erlaubt.

Da der Schätzalgorithmus zudem nicht auf einem (nichtlinearen) Regressionsmodell beruht, ist auch kein Zusammenhangsmaß auf dieser Basis angebar.

Die visuelle Überprüfung der geschätzten Kurvenverläufe ergibt allerdings eine sehr gute Übereinstimmung mit den Meßwerten.

Als quantitativer Anhalt für die Übereinstimmung betragen die prozentualen Abweichungen bis auf INHG 17 und 18 höchstens 16%, überwiegend sind Abweichungen bis 5% realisiert.

In den Fällen INHG 17 und 18 sind die größten Abweichungen höher; es lassen sich hier aus dem Polygonzug der Meßwerte auch andere Verläufe konstruieren. Schätzungen sind zudem überhaupt nur unter Vernachlässigung von Meßwerten angebar.

Dies ist auf die ungünstige Lage der Meßwerte zurückzuführen.

Systematische Abweichungen sind anhand der visuellen Darstellung nicht erkennbar; aufgrund der geringen Anzahl der Stützstellen ist jedoch nicht auszuschließen, daß hierdurch eine Glättung der Kurve erfolgt und eine größere Stützstellenzahl eine Zunahme der Abweichungsvarianzen nach sich zieht.(s. 2.4.1.)

5.2.0. Vergleichbarkeit der Gruppen INH und INHG

Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit beider Grundkollektive bieten sich möglichst globale Kriterien an, da so einfache Grundannahmen unter Vermeidung von Überselektionen aufrecht erhalten werden können. Hierfür geeignet scheint die Gesamt-Kavernenschlußrate.

Es wird also nicht zwischen Einzel- und Mehrfach-Kavernen differenziert und als Schlußzeit der Zeitpunkt des Gesamtschlusses in jedem Therapiefall gewertet.

Die Schlußraten werden in Intervallen von 30 Tagen zusammengefaßt, da die üblichen Röntgenintervalle in diesem Bereich liegen.

Zum Vergleich herangezogen werden die Gesamtkollektive von INHG-Na- und INH- 3-fach Therapie. Hierbei wird auf die Gesamtdaten von Henke 1983 [16] Bezug genommen.

Anhand des direkten visuellen Vergleichs der Kavernenschlußraten ist bereits eine Ähnlichkeit zu vermuten.

Ein direkter statistischer Vergleich der absoluten Häufigkeitsverteilungen scheitert an der stark unterschiedlichen Größe der Stichproben von $N = 108$ für INHG und $N = 25$ für INH sowie an der Tatsache, daß für die gängigen statistischen Vergleichsverfahren die Normalverteilungs-Annahme gilt.

Über die theoretische Form der Verteilung der Kavernenschlußraten ist jedoch nichts bekannt, aufgrund der grafischen Darstellung scheint eine Normalverteilung nicht wahrscheinlich.

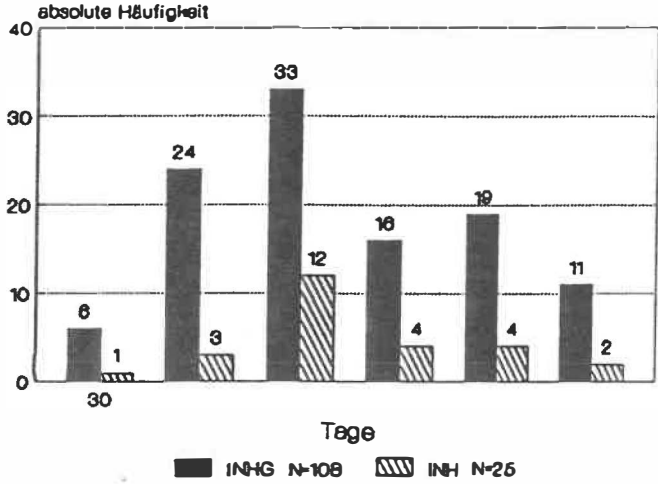
Zum Vergleich der Verteilungen von INH und INHG werden nun ihre relativen Häufigkeitsverteilungen betrachtet; diese entsprechen den empirischen Wahrscheinlichkeitsdichten.

Hier ist schließlich eine deutliche Ähnlichkeit ersichtlich.

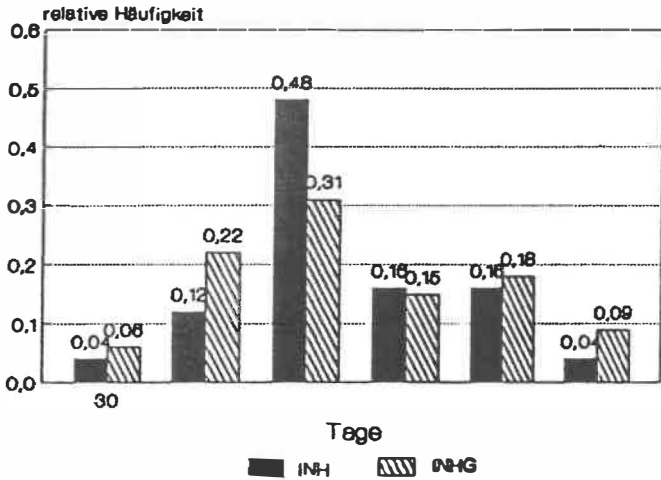
Absolute und relative Häufigkeiten sind in den Grafiken eingetragen.

Nach dem Kriterium der Gesamtkavernenschlußrate scheint also kein wesentlicher Unterschied im Verhalten der Gesamtkollektive zu bestehen; somit können sie als vergleichbar angesehen werden.

Kavernenschlußrate INH - INHG absolute Häufigkeiten



Kavernenschlußrate INH - INHG relative Häufigkeiten



5.3.0. Vergleich von INH und INHG in unbereinigten Gruppen

Zur Vermeidung von Überkorrekturen werden zunächst die Gesamtkollektive bis auf wenige Ausnahmen in der Gruppe INHG verglichen.

Im Vergleich der Kavernenschlußzeiten werden die "Ausreißer" INHG 12.1, 12.2, und 15 herausgenommen;

im Vergleich der Verzögerungsparameter RIP die Fälle INHG 17 und 18, da hier keine eindeutige Approximation erreicht werden kann.

5.3.1. Vergleich der Kavernenschlußzeiten

Es werden die gesamten Kollektive INH und INHG bis auf die o.g. Ausnahmen INHG 12.1, INHG 12.2, und INHG 15 verglichen.

Es resultiert eine unimodale Verteilung für INH und INHG mit

Stichprobenmittelwert der Gruppe INH	MEAN(INH)	83,3
Stichprobenstandardabweichung der Gruppe INH	SDEV(INH)	40,3403
Stichprobenumfang der Gruppe INH	N(INH) =	10
Stichprobenmittelwert von INHG	MEAN(INHG)	121,0454
Stichprobenstandardabweichung von INHG ...	SDEV(INHG)	33,2787
Stichprobenumfang von INHG	N(INHG)	22

T-Test für unabhängige Stichproben, zweiseitige Testannahme:

$$\text{Nullhypothese } H_0 : \text{MEAN(INH)} = \text{MEAN(INHG)} ;$$

$$|T| = 2,67 > T(0,99 ; 30), \text{ Freiheitsgrade } DF = 30$$

d.h. die Differenz der Stichprobenmittelwerte ist signifikant auf dem 0,02-Niveau (bei zweiseitiger Testannahme);

die Nullhypothese muß daher mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 % abgelehnt werden.

5.3.2. Vergleich der Verzögerungen im Kavernenschluß

Es werden die gesamten Kollektive INH und INHG bis auf die o.g. Ausnahmen INHG 17, INHG 18 verglichen.

Es resultiert eine unimodale Verteilung für INH und INHG mit

Stichprobenmittelwert der Gruppe INH	MEAN(INH)	0,6516
Stichprobenstandardabweichung der Gruppe INH	SDEV(INH)	0,2299
Stichprobenumfang der Gruppe INH	N(INH)	10
Stichprobenmittelwert von INHG	MEAN(INHG)	-0,5654
Stichprobenstandardabweichung von INHG ...	SDEV(INHG)	1,6473
Stichprobenumfang von INHG	N(INHG)	23

T-Test für unabhängige Stichproben, zweiseitige Testannahme:

Nullhypothese $H_0 : \text{MEAN}(\text{INH}) = \text{MEAN}(\text{INHG}) ;$

$|T| = 2,36 > T(0.975, DF=30)$, Freiheitsgrade $DF = 31$

d.h. die Differenz der Stichprobenmittelwerte von RIP ist signifikant auf dem 0,05-Niveau (bei zweiseitiger Testannahme); die Nullhypothese muß daher mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % abgelehnt werden.

Bemerkung: Wegen des Vorliegens unimodaler Verteilungen und der relativen Unempfindlichkeit gegenüber der Normalverteilungsannahme kann bei einigermaßen vergleichbaren Stichprobenvarianzen der o.g. T-Test angewandt werden. Hiervon wird im gesamten Kapitel 5. Gebrauch gemacht.

5.3.3. Interpretation

Diese Ergebnisse lassen sich nicht eindeutig interpretieren.

Hypothetisch ist eine bessere Wirksamkeit von INHG-Na gegenüber INH zu erwarten, bedingt durch die fehlende Inaktivierung nach Applikation und die Möglichkeit (und Anwendung) höherer Dosen wegen geringerer Hepatotoxizität.

Dem sollte eine geringere Anfangsverzögerung entsprechen, wie sie auch erwartungsgemäß signifikant eintritt.

Allerdings scheint die ebenfalls signifikant längere Schlußzeit in der Gruppe INHG zu einer höheren Effektivität in Widerspruch zu stehen.

Es ist demnach auch eine andere Interpretation möglich: statt der Annahme einer Assoziation von größerer Effektivität mit geringerer Anfangsverzögerung kann eine Verknüpfung mit größerer Endbeschleunigung vorliegen. Hiermit wären dann auch die kürzeren Schlußzeiten von INH erklärt.

Dies wäre als Hinweis auf einen noch unbekanntem Einflußfaktor zugunsten größerer Wirksamkeit von INH zu werten.

5.4.0. Vergleich von Schlußzeit und Verzögerung innerhalb INHG

Sämtliche Ergebnisse von 5.3. stehen aber auch unter dem methodologischen Vorbehalt der geringen Zahl und der notwendigen Zusatzannahmen für die INH-Gruppe, die erst einen Vergleich ermöglichen. Weiterhin ist zur Erhaltung einer ausreichenden Fallzahl keine Bereinigung nach zusätzlichen möglichen Einflußfaktoren durchgeführt worden.

Auf dem Hintergrund dieses Interpretationsproblems stellt sich die Frage, ob in einem homogenen Kollektiv eine kürzere Schlußzeit mit einer größeren Anfangsverzögerung und damit einer größeren Endbeschleunigung des Kavernenschlusses verknüpft ist. Zu diesem Zweck wird als relativ homogenes Kollektiv die Gruppe INHG untersucht.

Es wird nach dem Stichprobenmittel für die Schlußzeit von INHG in zwei Gruppen mit Schlußzeiten größer (INHG(>121 d)) und kleiner gleich 121 Tage (INHG =< 121 d)) unterteilt.

Zum Vergleich der Kavernenschlußzeiten (s. auch 5.3.1.):

Es resultiert eine unimodale Verteilung für die Gruppe INHG mit

Stichprobenmittelwert von INHG	MEAN(INHG)	121,0454
Stichprobenstandardabweichung von INHG ...	SDEV(INHG) =	33,2787
Stichprobenumfang von INHG	N(INHG) =	22

Um zusätzliche Einflußfaktoren möglichst zu eliminieren, werden Fälle mit zwei oder mehr relevanten Begleiterkrankungen, drei Meßwerten bei drei Stützwerten, mehr als zwei gleichen Interpolationswerten ohne entsprechende Stützwerte in Folge, und " Ausreißern " in der Schlußzeit sowie schlechter Anpaßbarkeit ausgeschlossen.

Es resultiert die Untergruppe von INHG:

INHG 2 ,3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 19, 20, 21, 23, 24

Untersucht wird der Mittelwertsunterschied der Verzögerung RIP :

Für beide Untergruppen resultieren unimodale Verteilungen mit

INHG(≤ 121 d) : 2, 5, 6, 7, 13, 21, 23, 24 N = 8

Stichprobenmittelwert MEAN(≤ 121 d) = 0,212725 ,

Stichprobenstandardabweichung SDEV(≤ 121 d) = 0,3620

INHG(> 121 d) : 3, 4, 8, 10, 11, 14, 16, 19, 20 ... N = 9

Stichprobenmittelwert MEAN(> 121 d) = -0,7198 ,

Stichprobenstandardabweichung SDEV(> 121 d) = 1,4666

T - Test für unabhängige Stichproben, zweiseitige Testannahme

Nullhypothese H_0 : MEAN(≤ 121 d) = MEAN(> 121 d);

$|T| = 1,75 = T(0,95 ; 15) > T(0,90 ; 15) = 1,34 ,$

Freiheitsgrade DF = 15

d.h. der Stichprobenunterschied ist nicht signifikant (bei zweiseitiger Testannahme) und die Nullhypothese kann nicht verworfen werden.

Interpretation:

Bei zweiseitiger Testannahme ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Stichprobenmittel für die Kavernenschlußzeit; es besteht jedoch eine Tendenz zur Verknüpfung kürzerer Schlußzeiten mit größeren Anfangsverzögerungen und Endbeschleunigungen.

5.5.0. Vergleich von INH und INHG in bereinigten Gruppen

Sollte eine Verknüpfung von kleinerer Kavernenschlußzeit und Beschleunigungsverhalten vermutet werden können, wie durch 5.4. nahegelegt, so ist ein Vergleich zwischen der "bereinigten" Gruppe der Fälle INHG mit einer Schlußzeit bis 121 Tage und der Gruppe INH sinnvoll. Zusätzlich werden zur Elimination von Störfaktoren die Einschlußkriterien von 5.4. angewandt.

Bezeichnung wie in 5.4 : INHG(≤ 121 d), umbenannt in INHG*

Die Gruppen INHG* und INH umfassen:

INHG* : INHG 2, 5, 6, 7, 13, 21, 23, 24 N = 8

INH : 2, 4.6, 6.1, 6.4, 8.1, 8.2, 10, 17, 18, 22 N = 10

5.5.1. Vergleich der Kavernenschlußzeiten

Es resultieren unimodale Verteilungen für INH und INHG* mit

$MEAN(INH) = 83,3$, $SDEV(INH) = 40,3403$, $N(INH) = 10$

$MEAN(INHG*) = 100$, $SDEV(INHG*) = 23,6462$, $N(INHG*) = 8$

T-Test für unabhängige Stichproben, zweiseitige Testannahme:

Nullhypothese $H_0 : MEAN(INH) = MEAN(INHG*)$;

$|T| = 0,93 < 1,34 = T(0,9 ; 16)$, Freiheitsgrade $DF = 16$

d.h die Differenz der Stichprobenmittel des Kavernenschlusses ist selbst bei einseitiger Testannahme nicht signifikant; die Nullhypothese kann nicht verworfen werden.

5.5.2. Vergleich der Verzögerungen im Kavernenschluß

Es resultieren unimodale Verteilungen für INH und INHG* mit

$MEAN(INHG*) = 0,212725$, $SDEV(INHG*) = 0,3620$, $N(INHG*) = 8$

$MEAN(INH) = 0,6516$, $SDEV(INH) = 0,2299$, $N(INH) = 10$

T-Test für unabhängige Stichproben, zweiseitige Testannahme:

Nullhypothese $H_0 : MEAN(INH) = MEAN(INHG*)$;

$|T| = 3,14 > T(0,995 ; 16)$, Freiheitsgrade $DF = 16$

d.h. die Differenz der Stichprobenmittelwerte von RIP ist hoch signifikant auf dem 0,001-Niveau (bei zweiseitiger Testannahme); die Nullhypothese muß daher mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % abgelehnt werden.

5.5.3. Interpretation:

Dieses Ergebnis scheint nun das Interpretationsproblem von 5.3.3. aufzulösen. Unter dem Aspekt der ähnlichen Kavernenschlußzeit scheinen die Gruppen INHG* und INH vergleichbar: die Unterschiede der Stichprobenmittel sind nicht signifikant.

Hypothetisch ist eine bessere Wirksamkeit von INHG-Na gegenüber INH zu erwarten, bedingt durch die fehlende Inaktivierung nach Applikation und die Möglichkeit (und Anwendung) höherer Dosen wegen geringerer Hepatotoxizität.

Dem sollte bei gleichen oder vergleichbaren Schlußzeiten eine geringere Anfangsverzögerung im Schlußverhalten entsprechen.

Diese Vermutung wird durch die hoch signifikant kleinere Verzögerung der Gruppe INHG* bestätigt.

Es kann also aufgrund der retrospektiven Datenanalyse die begründete Vermutung aufgestellt werden, daß INHG-Na gegenüber INH eine größere Wirksamkeit besitzt.

5.6.0. Einfluß von Kortikosteroiden unter INHG

Um zusätzliche Einflußfaktoren möglichst zu eliminieren, wird hier ein Ausschluß vorgenommen bei zwei oder mehr relevanten Begleiterkrankungen, drei Meßwerten bei drei Stützwerten, mehr als zwei gleichen Interpolationswerten ohne entsprechende Stützwerte in Folge sowie bei " Ausreißern " in der Schlußzeit.

Gruppe F : INHG mit Fluocortolon umfaßt:

INHG 3, 4, 7, 8, 10, 11, 13, 19, 21, 24 ... $N(F) = 10$

Gruppe O : INHG ohne Fluocortolon umfaßt:

INHG 2, 5, 6, 14, 16, 20, 23 $N(O) = 7$

5.6.1. Vergleich der Kavernenschlußzeiten

Es resultieren unimodale Verteilungen für die Gruppen F und O mit

$MEAN(F) = 133,3$, $SDEV(F) = 31,6756$

$MEAN(O) = 113,4$, $SDEV(O) = 32,6336$

T - Test für unabhängige Stichproben, zweiseitige Testannahme:

Nullhypothese $H_0 : MEAN(F) = MEAN(O) ;$

$|T| = 1,26 < T(0,90 ; 15) = 1,34$, Freiheitsgrade $DF = 15$

d.h. der Stichprobenunterschied ist nicht signifikant und die Nullhypothese kann nicht verworfen werden.

5.6.2. Vergleich der Verzögerungen im Kavernenschluß

Es resultieren unimodale Verteilungen für die Gruppen F und O mit

$$\text{MEAN}(F) = -0,8189 , \text{SDEV}(F) = 1,2701$$

$$\text{MEAN}(O) = 0,4875 , \text{SDEV}(O) = 0,2091$$

T - Test für unabhängige Stichproben, zweiseitige Testannahme:

$$\text{Nullhypothese } H_0 : \text{MEAN}(F) = \text{MEAN}(O) ;$$

$$|T| = 2,64 > T(0,99 ; 15) = 2,60 , \text{Freiheitsgrade } DF = 15$$

d.h. der Stichprobenunterschied von RIP ist signifikant auf dem 0,02-Niveau (bei zweiseitiger Testannahme) und die Nullhypothese muß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 % verworfen werden.

5.6.3. Interpretation

Aufgrund des antiproliferativen und antiphlogistischen Effekts von Kortikosteroiden ist eine geringere Anfangsverzögerung von behandelten gegenüber unbehandelten Fällen zu vermuten. Ein Unterschied in der Schlußzeit könnte allerdings z.B. durch eine Verzögerung infolge Interaktion mit RMP auftreten.

Die Ergebnisse der Auswertung verhalten sich vollkommen erwartungsgemäß: es ist ein verzögerungshemmender Effekt von Kortikosteroiden feststellbar, die im Mittel längeren Schlußzeiten unter Kortikosteroiden sind jedoch nicht signifikant.

Ob Letzteres durch die geringe Zahl der Fälle bedingt ist oder durch andere Ursachen, ist aufgrund der vorliegenden Daten nicht zu entscheiden.

Bemerkenswert ist auch, daß unter Corticoiden im Mittel eine Verschiebung des Parameters RIP in den negativen Bereich stattfindet.

Sollte dieser Effekt nicht methodisch bedingt sein, ist eine Beschleunigung des Kavernenschlusses über das exponentielle Verhalten hinaus anzunehmen.

Ein solcher Effekt ist nicht mehr durch eine der Chemotherapie-Wirkung entsprechende Reduktion von Zellmasse und damit Kavernenfläche erklärt, da diese nach den inhaltlichen Modellannahmen höchstens exponentiell verläuft.

Es müßte demnach ein zusätzlicher Effekt auf die tuberkulösen Gewebsveränderungen im Sinne einer weiteren exponentiellen Beschleunigung postuliert werden.

Dieser wäre möglicherweise durch die antiproliferative Wirkung von Corticoiden auf die spezifischen Gewebsprodukte zu erklären.

5.7.0. Einfluß des Acetylierer-Phänotyps unter INH

Als genetischer Faktor mit Einfluß auf die Metabolisierung von INH ist der Acetyliererstatus bekannt und in den u.g. Fällen dokumentiert.

Zu vermuten ist ein negativer Einfluß der S-chnellen gegenüber der L-angsamem Acetylierung auf die Wirksamkeit von INH.

Die Gruppen S und L umfassen:

S - Acetylierer : INH 2 , 4.6 , 6.1 , 6.4

L - Acetylierer : INH 8.1, 8.2 ,10 ,17

5.7.1. Vergleich der Kavernenschlußzeiten

Es resultieren unimodale Verteilungen für die Gruppen S und L mit

$N(S) = 4 ; \text{MEAN}(S) = 97 ; \text{SDEV}(S) = 34,4673$

$N(L) = 4 ; \text{MEAN}(L) = 57,25 ; \text{SDEV}(L) = 23,0560$

T - Test für unabhängige Stichproben, zweiseitige Testannahme:

Nullhypothese $H_0 : \text{MEAN}(L) = \text{MEAN}(S) ;$

$|T| = 1,92 > T(0,9 ; 6) = 1,44 , \text{Freiheitsgrade } DF = 6$

Unter der zweiseitigen Testannahme ergibt sich ein Signifikanzniveau von 80 %, damit also kein signifikanter Unterschied selbst bei einseitiger Testannahme.

5.7.2. Vergleich der Verzögerungen im Kavernenschluß

Es resultieren unimodale Verteilungen für die Gruppen S und L mit

$N(S) = 4$; $MEAN(S) = 0,8515$; $SDEV(S) = 0,113$

$N(L) = 4$; $MEAN(L) = 0,5657$; $SDEV(L) = 0,0791$

T - Test für unabhängige Stichproben, zweiseitige Testannahme:

Nullhypothese $H_0 : MEAN(L) = MEAN(S)$,

$|T| = 4,16 > T(0,995 ; 6) = 3,71$, Freiheitsgrade $DF = 6$

d.h. der Stichprobenunterschied von RIP ist hoch signifikant auf dem 0,001-Niveau (bei zweiseitiger Testannahme), die Nullhypothese muß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1% verworfen werden.

5.7.3 Interpretation

Eine vorsichtige Wertung dieser Ergebnisse ist angebracht, da trotz des hohen Signifikanzniveaus und sorgfältiger Selektion ein nicht berechenbarer Fehler durch den geringen Stichprobenumfang nicht auszuschließen ist. Weiterhin sind für die Auswertbarkeit der INH-Fälle Zusatzannahmen notwendig, die in Untersuchungen mit großen Kollektiven widerlegt werden könnten.

Die hochsignifikant schwächere Anfangsverzögerung bei kürzerer Kavernenschlußzeit der L-Acetylierer gegenüber den S-Acetylierern kann als Hinweis auf eine höhere Wirksamkeit der Chemotherapie in der ersten Gruppe gewertet werden.

Damit ist ein möglicher Zusammenhang zwischen Effektivität der eingesetzten Chemotherapie und der Metabolisierung von Chemotherapeutika, einem verifizierbaren genetischen Merkmal hergestellt.

5.8.0. Sputumkonversion und Bakterienvernichtung unter INH

Aufgrund der bisherigen Ergebnisse ist zu vermuten, daß ein Zusammenhang zwischen einer erheblichen Bakterienvernichtung und der Sputumkonversion besteht, dem üblichen Maß für aufgehobene Kontagiosität.

Falls ein Wirksamkeitsverlust der Chemotherapie durch genetisch bedingte Unterschiede in der Geschwindigkeit ihrer Metabolisation unterstellt werden kann, ist ein Gruppenunterschied von L- und S-Acetylierern zu erwarten.

Als modellunabhängiges einfaches Kriterium für eine erhebliche Bakterienreduktion wird der Zeitpunkt des ersten Kavernenschlusses betrachtet; die Sputumkonversion folgt der üblichen Definition dreimaliger Negativität in Folge.

Als Zusammenhangsmaß scheint die Stichprobenkorrelation geeignet.

Korrelation von erstem Kavernenschluß und Sputumkonversion :

L - Acetylierer : $r = 0,2329$, $N = 7$ INH 8,10,11,12,15,16,17.

S - Acetylierer : $r = 0,9638$, $N = 6$ INH 1,2,3,4,6,7.

Damit ist nur für S-Acetylierer eine verwertbare Korrelation zwischen erstem Kavernenschluß und Sputumkonversion gegeben. Falls in großen Stichproben ähnliche Ergebnisse bestätigt werden können, kann dies als Hinweis auf eine lineare Kopplung zwischen Bakterienreduktion und Schlußverhalten von Kavernen bei S-Acetylierern gewertet werden.

Bei L-Acetylierern scheint eine Entkopplung des Schlußverhaltens von der Bakterienreduktion bei geringeren Schlußzeiten stattzufinden. Falls sich dies bestätigen läßt, kann dies gewertet werden als Vorseilen der Bakterienvernichtung vor dem Kavernenschluß i.S. einer Phasenverschiebung, was erhebliche Konsequenzen hinsichtlich Reaktivierung weiterlebender Bakterien und Rückfallquoten haben könnte.

Unter dieser Hypothese müßte eine Ähnlichkeit im Verhalten von L-Acetylierern zu den Fällen unter INHG-Na- Therapie bestehen, da hier keine Metabolisierung des Wirkstoffs stattfindet.

Als Vergleichskollektiv ist die Gesamtdatensatz von Henke 1983 [16] verfügbar; es ergibt sich für INHG :

Korrelation von erstem Kavernenschluß und Sputumkonversion :

$$r = 0,3544 ; N = 59$$

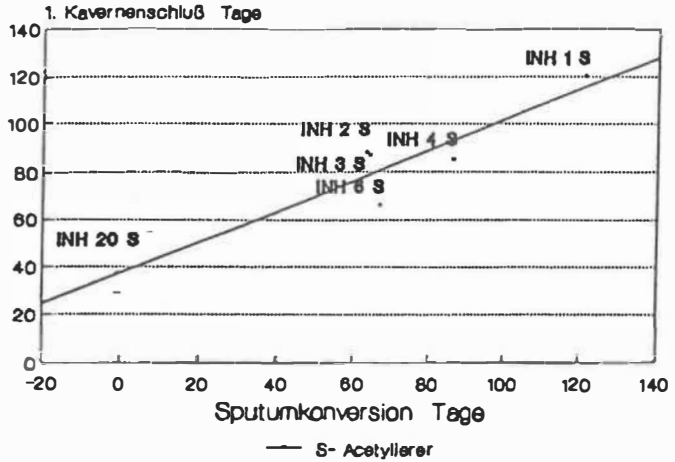
(selektiert aus der Gesamtdatensatz mit N = 109)

Damit scheint die Hypothese gestützt, daß unter schneller Bakterienreduktion eine Entkopplung des Kavernenschlußverhaltens hiervon stattfindet, d.h. daß das Kavernenschlußverhalten u.U. nicht mehr in linearem Zusammenhang zur Bakterienvernichtung steht.

Es sei zur Verdeutlichung bemerkt, daß dieser letzte Abschnitt von den konkreten Modellannahmen und -parametern unabhängig ist.

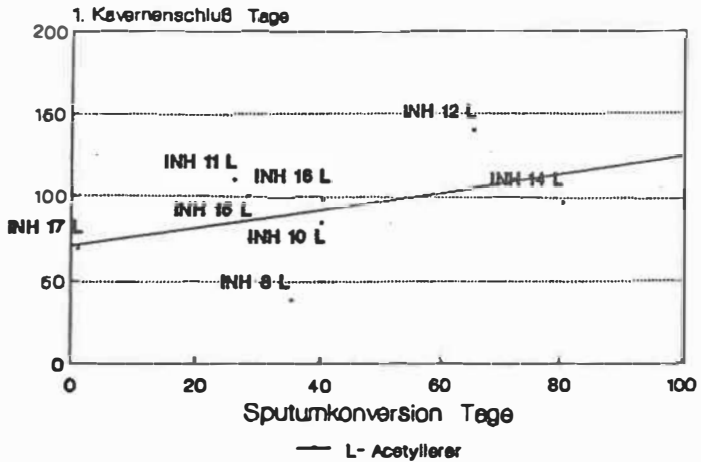
Die Ergebnisse von Gruppenuntersuchungen aufgrund der Modellannahmen erweisen die empirische Adäquatheit der Schätzungen, wie die Vergleichbarkeit der Gruppen unter INH und INHG; sie liefern Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit von INH und INHG-Na, auf den Einfluß von Kortikosteroiden, auf den Einfluß des Acetylierer- Phänotyps und auf mögliche Entkopplungs-Phänomene zwischen Bakterienreduktion und Kavernenschluß.

1. Kavernenschluß - Sputumkonversion
S - Acetylierer



$r = 0,9638$

1. Kavernenschluß - Sputumkonversion
L - Acetylierer



$r = 0,2329$

6.0.0. Weiterführende Fragen und Ausblick

Einzelfälle, prognostische Aussagen

6.1.0. Einzelfälle

Multifaktorielle Einflüsse, Gesamtverhalten von multikavernösen Verläufen, Gesamtverhalten von Kavernensystemen, Hypothese eines labilen Gleichgewichts

Analog zur Darstellungsweise in 4. werden die zu den jeweiligen Abschnitten gehörenden Auswerteschemata und Grafiken auf den jeweils folgenden Seiten dargestellt.

Zur Erläuterung siehe auch 4.3.0 bis 4.4.0.

6.1.1. Multifaktorielle Einflüsse

Es scheinen multiple Einflüsse auf Schlußzeit und Verzögerung durch Zweitfaktoren wie Zusatzerkrankungen, Lebensalter etc. zu bestehen. Diese scheinen zu größeren Schlußzeiten und Verzögerungen zu führen.

Dagegen sei der Fall INH 9 aufgeführt, in dem keine Schlußzeit dokumentiert ist, jedoch unter Zusatz von Fluocortolon innerhalb des beobachteten Schlußverhaltens ein deutlich überexponentieller Verlauf erkennbar ist. Die Definition von RIP wird hier analog zum Kavernenschluß auf den beobachteten Verlauf erweitert. Neben den vermutlich negativen Einflüssen durch Zweiterkrankungen etc. scheinen also auch multifaktorielle günstige Einflüsse auf das Schlußverhalten zu bestehen.

Ob unter INH mit Einsatz von Kortikoiden ein "INHG-ähnliches" Verhalten mit geringeren Verzögerungen resultiert, bleibt offen.

Fall INH 9 Kaverne 1 li OL L-Acetyl.* INH 9.1

Anfangsfläche	I-Distanz	Stützpunkte	* "+Cort."	Residuum
1368	40	3		3

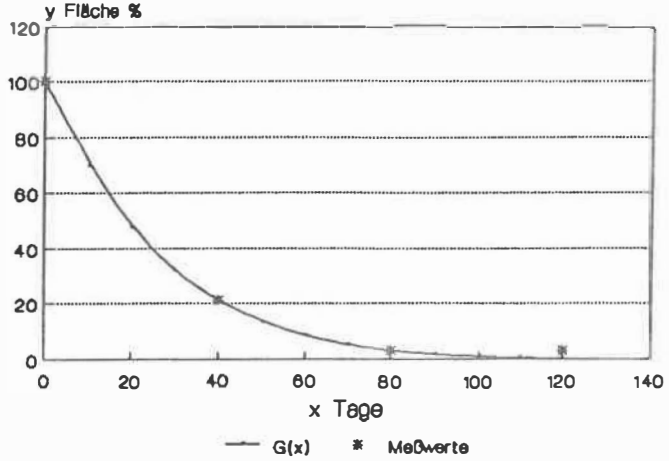
a	b	c
0,0063	1,2469	55667,44

G(ip) =20480,05	1/2G(ip)=10240,02
G(-7,35)=20480,82	G(-4,97)=10240,17

HWZ(IP)=	2,38	ZEN =	0,2213	RIP =	-2,7862
----------	------	-------	--------	-------	---------

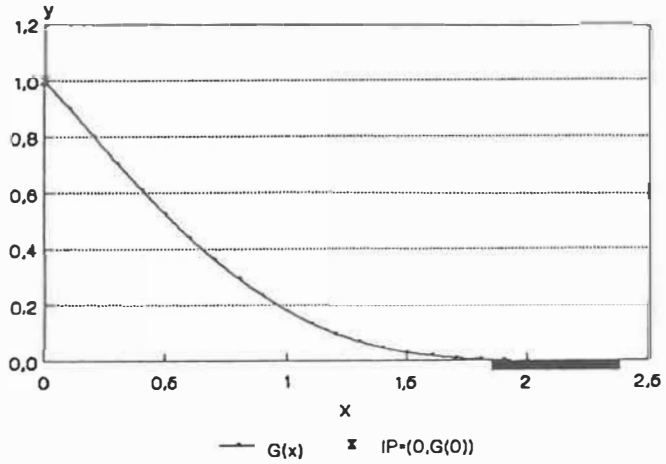
Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
-4	100	0	100	1	100	0
		10		1,25	69,87	
		20		1,5	47,83	
		30		1,75	32,05	
40	21	40	21	2	21	0
		50		2,25	13,43	
		60		2,5	8,37	
		70		2,75	5,08	
		80		3	3	
	3	90	3	3,25	1,71	0
		100		3,5	0,95	
		110		3,75	0,51	
		125		3	4	

INH 9.1 Fallbeschreibung



L-Acetyl.+Cort.

INH 9.1 relative Position der Schätzung G



L-Acetylierer + Cort.

6.1.2. Interaktionen zwischen Kavernen

Als Beispiel für vermutbare Interaktionen zwischen Kavernen sogar auf verschiedenen Lungenflügeln sei INHG 12 aufgeführt. Hier scheint bei ähnlichen Verzögerungen vor allem die Schlußzeit betroffen.

Die Beobachtung, daß die Verzögerungen bei multikavernösen Verläufen weniger als die Schlußzeiten beeinflußt werden, läßt sich auch bei INH 6 bestätigen.

Falls sich diese Vermutung in nachfolgenden Untersuchungen bestätigen läßt, wäre ein einfacher Ansatz für die weitere Analyse von Interaktionen zwischen Kavernen mit statistischen Methoden gegeben.

Es wäre dann unter Einsatz multipler Korrelationsanalysen zwischen den einzelnen Verzögerungsparametern eine Vorgabe wählbarer "Ähnlichkeitsgrade" möglich und mit diesen auch Aussagen mit abgestufter Sicherheit über das Gesamtverhalten von multiplen Kavernen und evtl. Kavernensystemen.

6.1.3. Gesamtverhalten von Kavernensystemen

Im Fall des Kavernensystems INH 4.(1-3) besteht aufgrund des homogenen Gesamtverhaltens eine gute Approximation durch G.

Hier zeigt sich verstärkt das in kumulativen Auswertungen häufig beobachtete Wiederansteigen der Gesamtfläche vor dem endgültigen Schluß. (Meller 1983 [17]) Es liegt nahe, diesen Effekt als auswertungsbedingt anzusehen, obwohl er in geringem Umfang auch unter strengen Kriterien wie in INHG zu beobachten ist.

Nach klinischer Beobachtung (Mitteilung von Prof.Dr. H.K. Schwabe und [17]) ist das Wiederansteigen der Gesamtfläche auf den Einfluß der Entlassung aus stationärer Behandlung und danach einsetzender körperlicher Belastung durch vermehrte Aktivität im "normalen Leben" zurückzuführen.

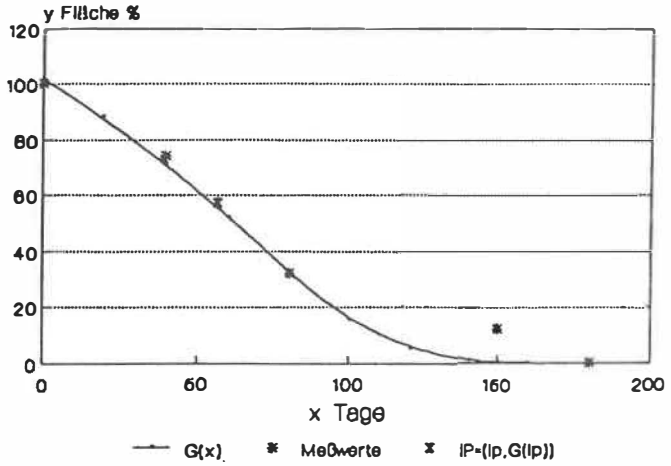
Meistenteils werden die erforderlichen Ruhezeiten nicht eingehalten.

Ob das Gesamtverhalten von Kavernensystemen oder multikavernösen Verläufen im allgemeinen durch G befriedigend beschrieben werden kann, bleibt noch offen.

Die Beobachtungen unter 6.1.2. über eine größere Ähnlichkeit der Verzögerungen im Vergleich zu den Schlußzeiten in multikavernösen Verläufen können hier ebenfalls einen tragfähigen Ansatz liefern.

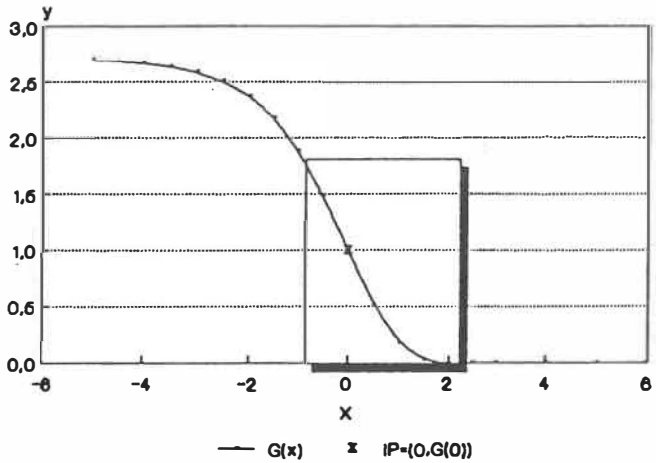
Fall	INH	4	Kavernen-System	S-Acetyl.	INH	4.(1-3)
Anfangsfläche		I-Distanz		Stützpunkte		Residuum
2206		20		9		0,2
	a		b		c	
	0,7363		1,3637		155,4203	
	G(ip) = 57,1791		1/2G(ip) = 28,5896			
	G(3,816) = 57,1737		G(5,515) = 28,5748			
	HWZ (IP) =	1,699	ZEN =	0,3099	RIP =	0,3129
Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
4	100	0	100	1	101,75	-1,75
		20	87	2	88,41	
39	74	40	74	3	71,56	3,44
		60	53	4	52,04	
85	32	80	32	5	32,23	-0,23
		100	25,3	6	15,66	
		120	19,6	7	5,28	
		140	12	8	1,03	
148	12	150	12	8,5	0,34	11,66
		160	0,2	9	0,08	
186	0	180	0,2	10	0	0,2

INH 4.1(1-3)
Fallbeschreibung



Kavernensystem S-Acetyl.

INH 4.(1-3)
relative Position der Schätzung G



Kavernensystem S-Acetylierer

6.1.4. Hypothese eines labilen Gleichgewichts

Der Fall INH 3 veranschaulicht das Verhalten von Kavernen nach Absetzen der Chemotherapie. Während die kleine Kaverne INH 3.2 sich sehr langsam schließt (s. 6.1.2.), stagniert der beobachtbare Verlauf von INH 3.1 nach eigenmächtigem Absetzen der Medikation.

Auch hier ist wieder eine Ähnlichkeit in den Verzögerungen zwischen den zeitlich sehr unterschiedlichen Verläufen zu beobachten.

Die graphisch veranschaulichten Hypothesen A und B beschreiben vermutbare Verläufe nach Absetzen der Medikation.

Die Hypothese A nimmt eine weitere allmähliche Schrumpfung bis zu einem ebenfalls allmählichen Größenzuwachs der Kaverne an.

" Die Natur macht keine Sprünge " (Fournier 1613

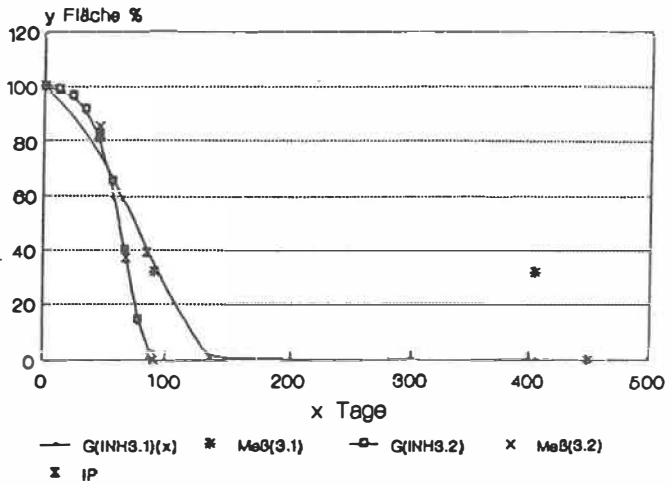
Erklärt werden könnte dies durch eine Restwirkung der Chemotherapie oder eine "Erholungszeit" der Bakterien vor erneuter Proliferation nach den Modellannahmen.

Die Hypothese B geht von einer Stagnation unter Entzug der Chemotherapie aus, die ein schnell einsetzendes Gleichgewicht zwischen Schrumpfungs- und Vergrößerungstendenz bedingt.

Unter jeder der Hypothesen A oder B ist die Annahme möglich, daß ein labiles Gleichgewicht zwischen Reparationsvorgängen und tuberkulösem Gewebszerfall besteht, das unbehandelt tendenziell zur Ausdehnung des Prozesses führt.

Dies steht im Einklang mit den inhaltlichen Modellannahmen aus 3.

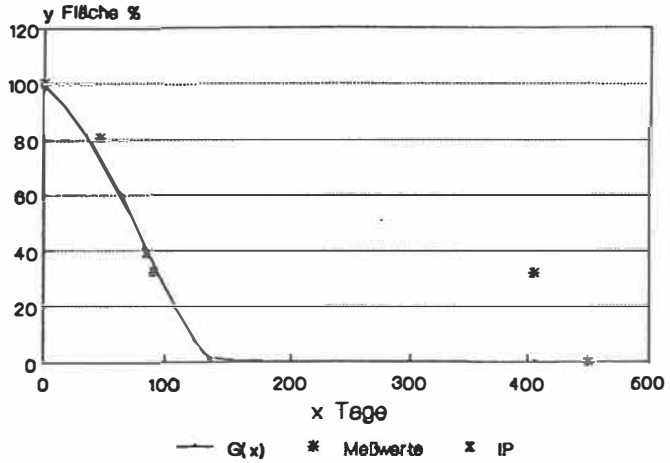
INH 3.(1,2) Fallbeschreibung



Fall INH 3 Kaverne 1 li OL S-Acetyl. INH 3.1

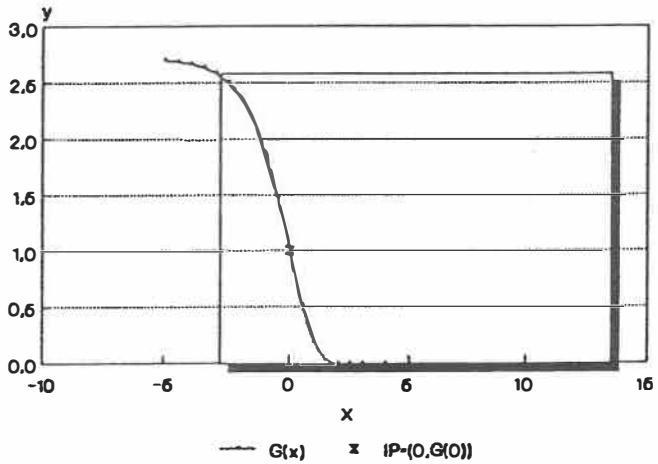
Anfangsfläche 1000	I-Distanz 45	Stützpunkte 3	Residuum 32			
a 0,9861	b 4,4073	c 106,3796				
G(ip) = 39,1371		1/2G(ip) = 19,5685				
G(2,876) = 39,1327		G(3,231) = 19,5617				
HWZ(IP) = 0,355		ZEN = 1,4834	RIP = 0,6253			
Th.Tag	Fläche%	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
10	100	0	100	1	100	0
45	81	45	81	2	81	0
87	32	90	32	3	32	0
		135		4	0,534	
		.		.	.	
		.		.	.	
415	32	405		10	0	
436	0	450		11	0	

INH 3.1 Fallbeschreibung



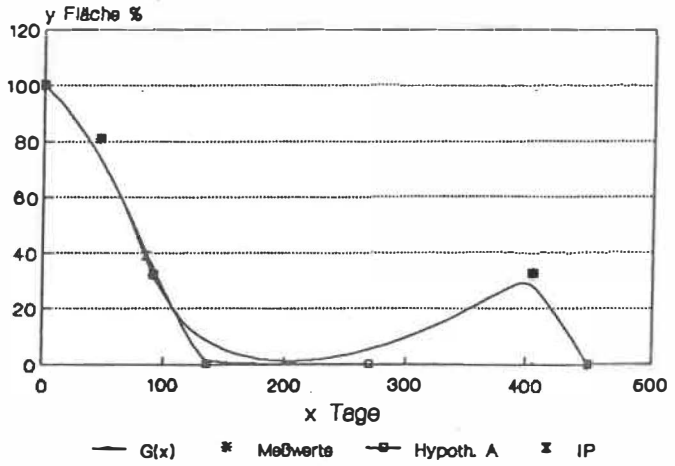
a. INH 3.2

INH 3.1 relative Position der Schätzung G



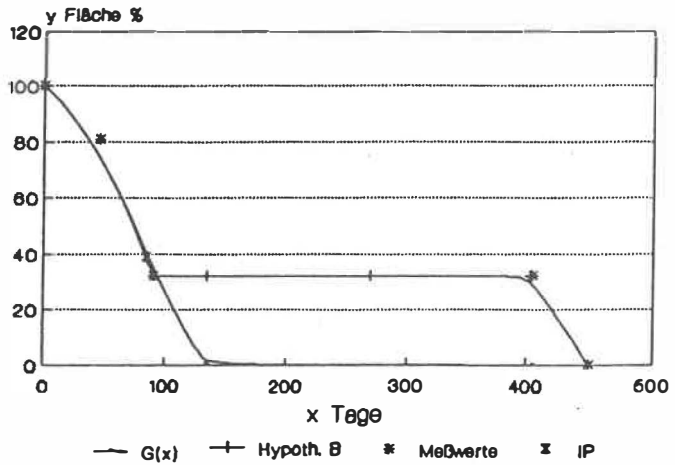
S-Acetylierer

INH 3.1
Fallbeschreibung - Hypothese A



s. INH 3.2

INH 3.1
Fallbeschreibung - Hypothese B



s. INH 3.2

Fall INH 3 Kaverne 2 li OL S-Acetyl. INH 3.2

Anfangsfläche 168	I-Distanz 11	Stützpunkte 9	Residuum 1
----------------------	-----------------	------------------	---------------

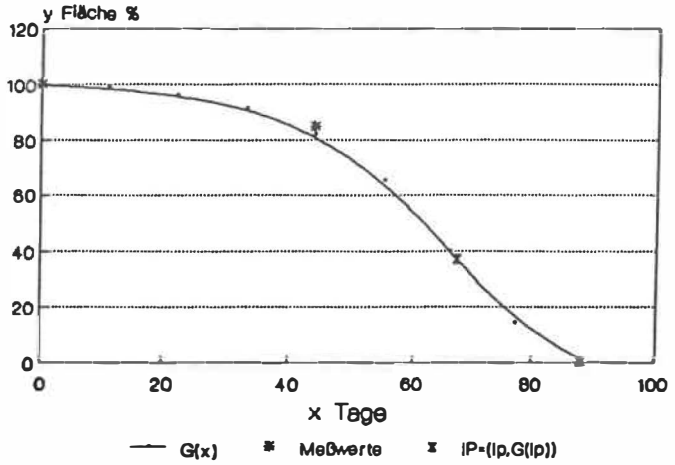
a 0,9951	b 2,1125	c 100,9163
-------------	-------------	---------------

G(ip) = 37,125	1/2G(ip) = 18,5625
G(7,107) = 37,1353	G(7,81) = 18,5975

HWZ(IP) = 0,703	ZEN = 0,7491	RIP = 0,7296
-----------------	--------------	--------------

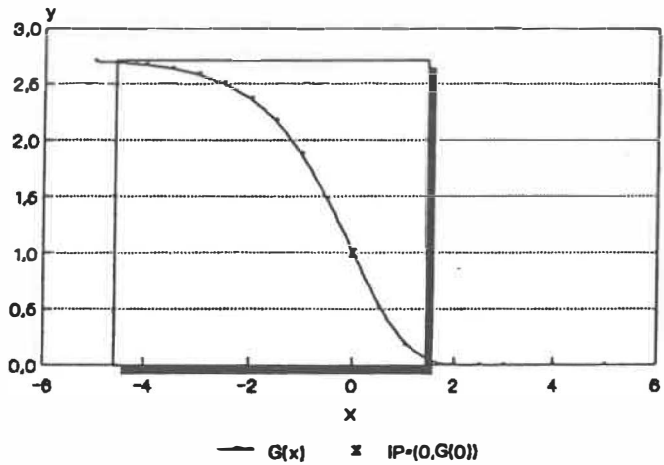
Th.Tag	Fläche†	I.Tag	I	G.Tag	G	I-G
		0	100	1	99,87	
10	100	11	100	2	98,72	1,28
		22	95	3	96,34	
		33	90	4	91,5	
45	85	44	85	5	82,06	2,94
		55	64	6	65,19	
		66	43	7	40,1	
		77	22	8	14,36	
87	0	88	1	9	1,64	-0,64

INH 3.2 Fallbeschreibung



s. INH 3.1

INH 3.2 relative Position der Schätzung G^*



S-Acetylierer

6.2.0. Prognostische Aussagen

Die "Gompertzianische" Differentialgleichung wurde für Prognosen von Wachstumsvorgängen mit "Sättigungscharakter" entwickelt. In gleicher Weise ist sie für Schrumpfungsvorgänge mit Verzögerungscharakter einsetzbar.

Der Terminus "Verzögerung" hat durch die Definition von RIP einen wohldefinierten Sinn.

Eine Anwendungsausdehnung des hier benutzten Schätzalgorithmus auf die Abgabe von Prognosen z.B. über den voraussichtlichen Kavernenschluß oder die Unterschreitung gewählter Flächengrenzen hat allerdings Aussagen über das theoretische Verhalten des Verfahrens zur Voraussetzung.

Die hierfür erforderlichen Voruntersuchungen sind jedoch auch wegen der Datenqualität der betrachteten Gruppen und geringer Anzahl der Stützwerte noch nicht möglich.

Als praktikabler Vorschlag zur Erstellung geeigneter Kollektive scheint die Durchführung regelmäßiger Schichtaufnahmen geeignet. Hiermit wäre auch keine unzumutbare Strahlenbelastung verbunden. Die Mehrzahl der prognostisch relevanten Kavernenverläufe mit Schlußzeiten um 90 Tage können so mit hinreichend vielen Stützstellen erfaßt werden.

Durch eine solche ausreichende Zahl von Meßwerten wären zufällige Schwankungen in praxi vermutlich hinreichend gut eliminierbar, um für die relevanten Verlaufgruppen zuverlässige Prognosen innerhalb tolerabler Grenzen zu liefern.

Damit wäre für die Zukunft die Effektivität der antituberkulösen Chemotherapie im Einzelverlauf kontrollierbar.

Optimale Therapieplanung einschließlich notwendiger Strategiewechsel zugunsten höherer Effektivität könnte im Interesse des Patienten und seiner Entlastung abschätzbar werden.

Dies könnte in Anbetracht der einfachen Durchführbarkeit mit einem programmierbaren Taschencomputer und der so möglichen weiten Verbreitung des Verfahrens eine erhebliche Bedeutung für die Therapie gewinnen.

7.0.0. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst ein empirisches Modell zur Erklärung und mathematischen Beschreibung des Verhaltens tuberkulöser Kavernen unter Chemotherapie entwickelt.

Zur Erklärung der Kavernenschumpfung werden auf der Grundlage bekannter mikrobiologischer und pathomorphologischer Erkenntnisse einige Grundannahmen aufgestellt, die einen formalen Ansatz mit Differentialgleichungen zur Beschreibung des Kavernenverhaltens "im Großen" und im zeitlichen Mittel nahelegen.

Die formale mathematische Beschreibung wird gestützt durch die konkreten empirischen Modellannahmen; sie liefert eine deskriptiv adäquate Beschreibung des größten Teils beobachteter einzelner Kavernenverläufe unter Chemotherapie.

Mit dieser formalen Beschreibung lassen sich einfache Parameter einführen, die eine Differenzierung zwischen Verlaufskurven von scheinbar verschiedener Gestalt und Ausprägung ermöglichen. Interpretiert wird dies als unterschiedliche Verzögerung.

Diese Parameter sind unabhängig von dem angegebenen Algorithmus zur Kurvenanpassung. Damit bleiben die modellspezifischen Aussagen unabhängig von der Wahl des Schätzalgorithmus erhalten.

Unter der Annahme, daß die Effizienz chemotherapeutischer Behandlung durch die Verzögerung des Kavernenschlusses bestimmt ist, lassen sich Aussagen über unterschiedliche Wirksamkeit der Chemotherapeutika ableiten.

Konkret scheint die Effizienz der Chemotherapie durch zwei Angaben hinreichend charakterisiert zu sein:

- die Kavernenschlußzeit
- die Verzögerung bzw. Beschleunigung des Kavernenschlusses.

Innerhalb der Schlußzeitverteilung scheinen kürzere Schlußzeiten tendenziell mit größeren Endbeschleunigungen bzw. Anfangsverzögerungen einherzugehen. Damit scheint bei rascherem Kavernenschluß eine stärkere Beschleunigung einzutreten.

Innerhalb einer hochausgelesenen Gruppe unter INHG-Na läßt sich eine signifikant geringere Anfangsverzögerung von Verläufen mit zusätzlicher Kortikosteroidgabe feststellen.

Dies stützt die alte Vermutung, daß durch Kortikosteroide eine Verbesserung der Therapiewirkung neben der Reduktion von therapeutischen Nebenwirkungen zu erreichen ist.

Es läßt sich also weiter die begründete Vermutung äußern, daß Kortikosteroide die Effizienz der antituberkulösen Chemotherapie steigern.

Ein bemerkenswerter Effekt unter Kortikoidzusatz ist, daß scheinbar "hyperexponentielle" Verläufe gehäuft auftreten; sollte dieser Effekt nicht rein methodisch bedingt sein, ist damit ein qualitativer Unterschied der Verläufe nachgewiesen.

(Chemotherapie kann unter den empirischen Modellannahmen höchstens einen exponentiellen Verlauf bewirken.)

Diese qualitativ andere zusätzliche Beschleunigung ließe sich durch den antiproliferativen Effekt von Kortikoiden erklären.

Nach Selektion von Verläufen mit vergleichbaren Schlußzeiten ergibt sich mit den vorhandenen Daten eine hochsignifikant geringere Anfangsverzögerung von mit INHG-Na behandelten gegenüber INH - behandelten Kavernen bei sonst vergleichbarer Therapie. Dieses Ergebnis entspricht der durch neueste Untersuchungen (Musch et al 1989 [35]) gestützten Vermutung einer größeren Wirksamkeit von INHG-Na gegenüber INH.

Aufgrund der retrospektiven Analyse von Kavernenverläufen läßt sich also die begründete Vermutung äußern, daß INHG-Na wirksamer ist als INH.

Weiter ist innerhalb einer kleinen Gruppe unter INH eine hoch signifikante Differenz der Verzögerungen zwischen genetisch bedingt verschiedenen Metabolisierungstypen nachweisbar.

Dieses Ergebnis steht allerdings unter dem Vorbehalt der kleinen Fallzahl und notwendiger Zusatzannahmen. Es läßt sich die Vermutung äußern, daß die Metabolisierung von INH einen negativen Einfluß auf die Wirksamkeit der Therapie hat.

Schließlich ergibt sich ohne Rückgriff auf das Modell, daß bei schneller Metabolisierung von INH eine hohe lineare Korrelation zwischen Reduktion der Kavernenfläche und Sputumpositivität besteht. Bei langsamer oder fehlender Metabolisierung wie unter INHG-Na ist ein solcher Zusammenhang nicht nachweisbar. Eine mögliche Interpretation ist, daß die Bakterienreduktion, gemessen durch Sputumkonversion, der Flächenreduktion in nicht linearer Weise i.S. einer Phasenverschiebung vorausseilt. Aus den vorliegenden Daten ist allerdings auch kein nichtlinearer Trend erkennbar.

Falls sich jedoch eine solche Phasenverschiebung im Vorausseilen der Bakterienvernichtung vor dem Kavernenschluß bestätigen läßt, könnte dies erhebliche Konsequenzen hinsichtlich Reaktivierung weiterbestehender Bakterien und Rückfallquoten haben.

Letzthin legt die Betrachtung der Einzelfälle die Vermutung nahe, daß das vorgestellte Modell auf die Analyse von mehrkavernösen Verläufen und in erster Näherung auf Kavernensysteme ausgedehnt werden kann.

Eine Analyse möglicher Interaktionen zwischen multiplen und benachbarten Kavernen erscheint sinnvoll.

Eine vielversprechende Einsatzmöglichkeit des vorgestellten Modells für die Zukunft liegt in der Therapiekontrolle auf Effektivität und der Möglichkeit der Gewinnung von Prognosen über voraussichtlichen Kavernenschluß.

Hierzu lassen sich aus den vorliegenden Daten noch keine Aussagen ableiten.

Die vorliegenden Ergebnisse liefern eine so hinreichende Menge an Informationen, daß die Einleitung von kontrollierten prospektiven Studien zur statistisch beweiskräftigen Klärung der behandelten Fragen und weitergehenden Probleme erfolversprechend scheint.

Die gewonnenen Ergebnisse lassen sich thesenartig kondensieren:

- Die Modellannahmen sind adäquat für Erklärung und Beschreibung des Verhaltens von Einzelkavernen "im Großen" und im Zeitmittel
- Das Modell beschreibt den größten Teil der Einzelverläufe unter Chemotherapie scheinbar erschöpfend und hinreichend genau.
- Die Effizienz der Chemotherapie wird durch die Schlußzeit und die Verzögerung des Kavernenschlusses, i.e. RIP charakterisiert
- Kortikosteroide steigern die Wirksamkeit von Antituberkulotika
- INHG-Na ist wirksamer als INH.
- Die Metabolisierung von INH bedingt einen Wirkungsverlust.
- Unter hochwirksamer Chemotherapie eilt die Bakterienreduktion der Flächenabnahme der Kaverne nichtlinear voraus.
- Kontrollierte prospektive Untersuchungen können die vorliegenden Ergebnisse statistisch beweiskräftig erhärten.
- Der Einsatz des Verzögerungsparameters RIP zur Therapiekontrolle in Gruppen und im Einzelfall erscheint erfolgversprechend.
- Die Ausdehnung eines Schätzverfahrens auf die Gewinnung von Prognosen über den zu erwartenden Kavernenschluß erscheint möglich; dann ist das Ziel einer optimalen Chemotherapie mit voraussagbarer Dauer im Einzelverlauf erreichbar.

Anhang A

Archiv Nr. Codiersequenz INH 3-fach Therapie, Fall INH Nr.

Initial. Alter Geschl. Gewicht Acetylierer-Status
Name,Vorn. Jahre M W kg S chnell, L langsam

Diagnose: Klartext mit Abkürzungen ND: Klartext

Stat. Therapie i.v. Therapie Th-Tage Sputumkonversion
von Datum von Datum Zahl kulturell Tage
bis Datum bis Datum mikroskop Tage

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
X : Kavernennummer		mm x mm	mm ²	% des	seit
re : rechts				Anfangs-	Beginn
li : links				Werts	der
					Therapie

OL : Oberlappen
UL : Unterlappen

Archiv Nr. 111A0186 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 1

Initial. M.A.	Alter	Geschl.	Gewicht	Acetylierer-Status
	39	M	89	S

Diagnose: reakt. prod. cirrh. cav. ND: -

Stat. Therapie von 16.05.79 bis 30.11.79	i.v. Therapie von 21.05.79 bis 25.11.79	Th-Tage i.v.189	Sputumkonversion kulturell mikroskop
			121 -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max. Länge	x	Breite	Fläche	Fläche†	Th.-Tag
1 re OL	22.05.79	29	x	20	580	100	1
	29.06.79	31	x	24	744	128	39
	10.08.79	34	x	34	1156	199	82
	19.09.79	0	x	0	0	0	120
	24.10.79	40	x	31	1240	214	155

Archiv Nr. 1IIA0276 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 2

Initial. Alter Geschl. Gewicht Acetylierer-Status
S.C. 26 M 64 S

Diagnose: reakt.prod.cirrh.cav. ND: juv. Hyperbilirubinämie

Stat. Therapie i.v. Therapie Th-Tage Sputumkonversion
von 06.08.79 von 10.08.79 i.v.60 kulturell 63
bis 27.11.79 bis 08.10.79 mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 li OL	03.08.79	35 x 20	700	100	-7
	24.09.79	35 x 20	700	100	45
	06.11.79	0 x 0	0	0	88
	20.12.79	0 x 0	0	0	132

Archiv Nr. 11IA0278 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 3

Initial. Alter Geschl. Gewicht Acetylierer-Status
S.H-J. 30 M 65 S

Diagnose: exs. mult. cav. ND: -

Stat. Therapie i. v. Therapie Th-Tage Sputumkonversion
von 06.08.79 von 11.08.79 i. v. 43 kulturell 64
bis 11.12.79 bis 22.09.79 mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max. Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	li OL 21.08.79	40	x	25	1000	100	10
2		14	x	12	168	100	
3		11	x	7	77	100	
1	li OL 29.09.79	31	x	26	806	81	45
2		12	x	12	144	85	
3		16	x	15	240	312	
1	li OL 06.11.79	20	x	16	320	32	87
2		0	x	0	0	0	
3		42	x	41	1722	2236	
1	li OL 30.09.80	20	x	16	320	32	415
2		0	x	0	0	0	
3		0	x	0	0	0	
4		16	x	13	208		
1	li OL 21.10.80	0	x	0	0	0	436
2		0	x	0	0	0	
3		0	x	0	0	0	
1	li OL 24.08.81	0	x	0	0	0	744

Archiv Nr. 111A0289 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 4

Initial. Alter Geschl. Gewicht Acetylierer-Status
K.F. 41 M 56 S

Diagnose:exs.mult.cav. ND: -

Stat. Therapie i.v. Therapie Th-Tage Sputumkonversion
von 13.08.79 von 19.08.79 i.v.86 kulturell 86
bis 22.02.80 bis 12.11.79 mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche†	Th.-Tag
1.1re OL	23.08.79	45	x	36	1620	100	4
1.2		15	x	10	150	100	
1.3		18	x	10	180	100	
1.4		13	x	12	156	100	
1.5		10	x	10	100	100	
6 li OL		36	x	22	1023	100	
1.1re OL	28.09.79	35	x	30	1050	65	39
1.2		15	x	10	150	100	
1.3		18	x	10	180	100	
1.4		13	x	12	156	100	
1.5		10	x	10	100	100	
6 li OL		33	x	31	792	77	
1.1re OL	12.11.79	26	x	22	572	35	85
1.2		0	x	0	0	0	
1.3		0	x	0	0	0	
1.4		14	x	10	140	90	
1.5		0	x	0	0	0	
6 li OL		30	x	22	660	64	
1.1re OL	04.01.80	22	x	12	264	16	148
6 li OL		0	x	0	0	0	
1.1re OL	12.02.80	0	x	0	0	0	186
6 li OL		0	x	0	0	0	
7 re OL	neu	22	x	20			

Archiv Nr. 1IIA0203 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 5

Initial.	Alter	Geschl.	Gewicht	Acetylierer-Status
A.B.	35	M	70	S

Diagnose: reakt. exs. cav. ND: -

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Th-Tage	Sputumkonversion
von 28.05.79	von 11.06.79	i.v. 40	kulturell -
bis 10.09.79	bis 20.07.79		mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 li OL	29.05.79	20	x 12	240	49	-13
	08.06.79	22	x 22	484	100	-3
	17.07.79	26	x 25	650	134	36
	31.08.79	27	x 24	648	134	81
	10.09.79	30	x 26	780	161	91
	29.11.79	11	x 10	110	23	171
	19.05.80	50	x 32	1600	330	342
	13.11.80	50	x 32	1600	330	520
	29.10.81	50	x 30	1500	310	866

Archiv Nr. 1IIIA0198 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 6

Initial. Alter Geschl. Gewicht Acetylierer-Status
K.F. 54 M 50 S

Diagnose: exs. mult. cav. ND: -

Stat. Therapie i.v. Therapie Th-Tage Sputumkonversion
von 23.05.79 von 24.05.79 i.v. 58 kulturell 67
bis 27.08.79 bis 10.07.79 mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 re	25.05.79	30	x	27	810	100	1
2		26	x	20	520	100	14
3 li UL		22	x	17	374	100	
4		30	x	22	660	100	
5 li OL		32	x	16	512	100	
1 re	07.06.79	30	x	27	810	100	54
2		26	x	20	520	100	
3 li UL		22	x	17	374	100	
4		30	x	22	660	100	
5 li OL		32	x	16	512	100	76
1 re	17.07.79	30	x	27	810	100	
2		26	x	20	520	100	
3 li UL		22	x	17	374	100	
4		30	x	22	660	100	
5 li OL		32	x	16	512	100	
1 re	08.08.79	0	x	0	0	0	
2		0	x	0	0	0	
3 li UL		0	x	0	0	0	
4		0	x	0	0	0	
5 li OL		32	x	20	640	125	

Archiv Nr. 111A0179 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 7

Initial.	Alter	Geschl.	Gewicht	Acetylierer-Status
B.G.	24	W	60	S

Diagnose:exs.cav.

ND: -

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Th-Tage	Sputumkonversion
von 03.04.79	von 16.05.79	i.v.83	kulturell -1
bis 07.08.79	bis 06.08.79		mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
re OL 1	09.04.79	20	x	17	340	155	-37
	18.04.79	20	x	17	340	155	-28
	24.04.79	16	x	12	192	87	-22
	27.04.79	10	x	10	100	45	-19
	11.05.79	20	x	11	220	100	-5
	08.06.79	20	x	11	220	100	23
	22.06.79	0	x	0	0	0	37
	31.07.79	0	x	0	0	0	76

Archiv Nr. 1IIA0251 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 8

Initial.	Alter	Geschl.	Gewicht	Acetylierer-Status
H.P.	70	M	55	L

Diagnose: reakt. prod. cirrh. cav. ND: -

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Th-Tage	Sputumkonversion
von 10.07.79	von 24.07.79	i.v. 54	kulturell 35
bis 15.11.79	bis 05.09.79		mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 re OL	11.07.79	35	x	30	1050	100	-13
2 li OL		25	x	15	375	100	
1 re OL	31.08.79	0	x	0	0	0	38
2 li OL		0	x	0	0	0	
1 re OL	08.10.79	0	x	0	0	0	76

Archiv Nr. 111A0061 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 9

Initial.	Alter	Geschl.	Gewicht	Acetylierer-Status
S.A.	42	M	75	L

Diagnose: reakt. prod. cav. ND: -

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Th-Tage	Sputumkonversion
von 12.02.79	von 17.02.79	i.v.134	kulturell 52
bis 29.06.79	bis 30.06.79		mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 li OL	13.02.79	38 x 36	1368	100	-4
	26.03.79	18 x 16	288	21	40
	22.06.79	7 x 5	35	3	125

Archiv Nr. 111A0116 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 10

Initial. Alter Geschl. Gewicht Acetylierer-Status
R.F. 62 M 59 L

Diagnose:exs.cav. ND:Diabetes mellitus,Plattenepithel Ca. re UL

Stat. Therapie i.v. Therapie Th-Tage Sputumkonversion
von 23.03.79 von 28.03.79 i.v.41 kulturell 40
bis 03.07.79 bis 08.05.79 mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 li OL	02.04.79	70	x	60	4200	100	5
	08.05.79	50	x	32	1600	38	41
	11.05.79	50	x	32	1600	38	44
	14.05.79	45	x	25	1125	27	47
	15.05.79	45	x	25	1125	27	48
	18.06.79	0	x	0	0	0	84

Archiv Nr. IIIA0160 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 11

Initial. F.R.	Alter 71	Geschl. M	Gewicht 55	Acetylierer-Status L
------------------	-------------	--------------	---------------	-------------------------

Diagnose: reakt. prod. cav. ND: -

Stat. Therapie von 27.04.79 bis 29.08.79	i.v. Therapie von 03.05.79 bis 14.06.79	Th-Tage i.v.42	Sputumkonversion kulturell 26 mikroskop -
------------------------------------------------	-----------------------------------------------	-------------------	-------------------------------------------------

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 li OL	27.04.79	27	x	22	594	100	-7
	01.08.79	30	x	27	810	136	90
	21.08.79	0	x	0	0	0	110
	16.09.79	30	x	40	1200	202	136
	04.10.79	0	x	0	0	0	154
	27.11.79	0	x	0	0	0	208

Archiv Nr. 1IIIA0025 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 12

Initial. W.K-H.	Alter 43	Geschl. M	Gewicht 51	Acetylierer-Status L
--------------------	-------------	--------------	---------------	-------------------------

Diagnose: reakt. prod. cirrh. multicav. ND: -

Stat. Therapie von 15.01.79 bis 20.06.79	i.v. Therapie von 21.01.79 bis 07.03.79	Th-Tage i.v. 42	Sputumkonversion kulturell 65 mikroskop -
------------------------------------------------	-----------------------------------------------	--------------------	-------------------------------------------------

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max. Länge x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 li OL	24.01.79	50 x 46	2300	100	3
	12.03.79	67 x 22	1474	64	50
	24.04.79	38 x 37	1406	61	93
1.1	07.06.79	27 x 19	513	22	137
1.2		24 x 19	456	20	
1.1	19.06.79	0 x 0	0	0	149
1.2		0 x 0	0	0	

Bemerkung: Spaltung in zwei Subkavernen 1.1 und 1.2

Archiv Nr. 111A168 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 13

Initial. Alter Geschl. Gewicht Acetylierer-Status
K.C. 80 M 76 L

Diagnose:exs.multicav. ND: -

Stat. Therapie i.v. Therapie Th-Tage Sputumkonversion
von 04.05.79 von 09.05.79 i.v.44 kulturell 27
bis 10.08.79 bis 21.06.79 mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 li OL	09.05.79	40	x	30	1200	100	0
2		32	x	32	1024	100	
1 li OL	19.06.79	50	x	40	2000	167	41
2		27	x	25	675	66	
1 li OL	01.08.79	52	x	35	1820	152	84
2		25	x	20	500	48	
1 li OL	15.11.79	51	x	30	1530	128	190
2		20	x	18	360	35	
1 li OL	17.01.80	50	x	45	2250	188	253
2							
1 li OL	13.11.80	35	x	35	1225	102	553
2		20	x	18	360	35	

Archiv Nr. 11IA0063 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 14

Initial. B.M.	Alter 25	Geschl. M	Gewicht 54	Acetylierer-Status L
------------------	-------------	--------------	---------------	-------------------------

Diagnose:exs.cav. ND: -

Stat. Therapie von 14.02.79 bis 06.08.79	i.v. Therapie von 17.02.79 bis 24.05.79	Th-Tage i.v.97	Sputumkonversion kulturell 80 mikroskop -
------------------------------------------------	-----------------------------------------------	-------------------	-------------------------------------------------

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 re OL	15.02.79	50 x 45	2250	100	-2
2 li UL	*	90 x 35	3150	100	
1 re OL	25.05.79	0 x 0	0	0	97
2 li UL		50 x 16	800	25	
1 re OL	27.06.79	0 x 0	0	0	160
2 li UL		50 x 16	800	25	
1 re OL	05.04.80	0 x 0	0	0	442
2 li UL		65 x 40	2600	82	

* Bemerkung: Kavernensystem, "destroyed lobe"

Archiv Nr. 11IA0028 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 15

Initial. H.M.	Alter 26	Geschl. W	Gewicht 49	Acetylierer-Status L
------------------	-------------	--------------	---------------	-------------------------

Diagnose: exs. cav.

ND:

-

Stat. Therapie von 18.01.79 bis 04.05.79	i.v. Therapie von 23.01.79 bis 05.03.79	Th-Tage i.v.42	Sputumkonversion kulturell 28 mikroskop -
------------------------------------------------	-----------------------------------------------	-------------------	-----------------------------------------------------------

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 re OL	05.03.79	42	x	15	630	100	41
	11.04.79	22	x	20	440	70	78
	03.05.79	0	x	0	0	0	100
	11.06.79	0	x	0	0	0	139

Archiv Nr. 111A0125 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 16

Initial. L.H.	Alter 26	Geschl. M	Gewicht 69	Acetylierer-Status L
Diagnose: reakt. prod. cirrh. cav.			ND:	-
Stat. Therapie von 27.03.79 bis 01.08.79	i.v. Therapie von 31.03.79 bis 21.05.79	Th-Tage i.v.42	Sputumkonversion kulturell 40 mikroskop -	

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 li OL	09.05.79	16	x	11	176	100	40
2		42	x	38	1596	100	
1 li OL	29.05.79	24	x	19	456	259	60
2		25	x	24	600	37	
1 li OL	06.07.79	14	x	12	168	95	98
2		0	x	0	0	0	
1 li OL	31.07.79	0	x	0	0	0	123
2		0	x	0	0	0	

Archiv Nr. 111A0096 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 17

Initial. S.M.	Alter 37	Geschl. M	Gewicht 54	Acetylierer-Status L
------------------	-------------	--------------	---------------	-------------------------

Diagnose: exs. cav. ND: -

Stat. Therapie von 09.03.79 bis 02.06.79	i.v. Therapie von 01.04.79 bis 02.06.79	Th-Tage i.v.63	Sputumkonversion kulturell 1 mikroskop -
------------------------------------------------	-----------------------------------------------	-------------------	------------------------------------------------

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 re OL	14.03.79	34	x	20	680	100	-17
	01.04.79	34	x	20	680	100	0
	30.04.79	30	x	20	600	88	30
	08.06.79	0	x	0	0	0	69
	06.08.79	0	x	0	0	0	128

Archiv Nr. 11IA0222 63 INH 3-fach Therapie, Fall INH 18

Initial. V.P.	Alter 54	Geschl. M	Gewicht 49	Acetylierer-Status -
------------------	-------------	--------------	---------------	-------------------------

Diagnose: reakt. prod. cirrh. cav. ND: -

Stat. Therapie von 27.08.79 bis 29.10.79	i.v. Therapie von 01.09.79 bis 29.10.79	Th-Tage i.v.59	Sputumkonversion kulturell - mikroskop -
------------------------------------------------	-----------------------------------------------	-------------------	------------------------------------------------

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 li OL	17.09.79	34 x 34	1156	100	17
	10.10.79	34 x 34	1156	100	40
	26.11.79	30 x 27	810	70	87
	04.02.80	0 x 0	0	0	157

Archiv Nr. 11IA0333 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 19

Initial. N.W.	Alter 43	Geschl. M	Gewicht 60	Acetylierer-Status -
------------------	-------------	--------------	---------------	-------------------------

Diagnose: exs. multicav.

ND: -

Stat. Therapie von 19.09.79 bis 13.11.79	i.v. Therapie von 25.09.79 bis 13.11.79	Th-Tage i.v. 65	Sputumkonversion kulturell - mikroskop -
------------------------------------------------	-----------------------------------------------	--------------------	------------------------------------------------

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max. Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	li OL 20.09.79	60	x	46	2760	100	-5
2		42	x	40	1680	100	
1	li OL 06.11.79	60	x	46	2760	100	42
2		42	x	40	1680	100	

Archiv Nr. 1IIA0080 81 INH 3-fach Therapie, Fall INH 20

Initial. S.H-G.	Alter 44	Geschl. M	Gewicht 62	Acetylierer-Status intermediär
--------------------	-------------	--------------	---------------	-----------------------------------

Diagnose:exs.cav. ND: -

Stat. Therapie von 05.03.81 bis 13.07.81	i.v. Therapie von 09.03.81 bis 10.05.81	Th-Tage i.v.63	Sputumkonversion kulturell 43 mikroskop -
------------------------------------------------	-----------------------------------------------	-------------------	-------------------------------------------------

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 re OL	23.04.81	26 x 22	572	100	45
	03.06.81	12 x 12	144	25	87
	06.07.81	14 x 12	168	29	90

Archiv Nr. 111A0315 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 21

Initial. K.G.	Alter 32	Geschl. W	Gewicht 59	Acetylierer-Status -
------------------	-------------	--------------	---------------	-------------------------

Diagnose: exs. cav. ND: -

Stat. Therapie von 07.09.79 bis 14.12.79	i.v. Therapie von 11.09.79 bis 30.10.79	Th-Tage i.v. 50	Sputumkonversion kulturell 14 mikroskop -
------------------------------------------------	-----------------------------------------------	--------------------	-------------------------------------------------

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max. Länge x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 re UL	01.03.79	20 x 15	300	36	-194
	30.07.79	35 x 32	1120	134	-43
	14.08.79	32 x 26	832	100	-28
	30.10.79	0 x 0	0	0	49
	10.12.79	0 x 0	0	0	80

Archiv Nr. 11IA0379 81 INH 3-fach Therapie, Fall INH 22

Initial. S.S.	Alter 38	Geschl. M	Gewicht 74	Acetylierer-Status
------------------	-------------	--------------	---------------	--------------------

Diagnose:exs.cav.

ND: -

Stat. Therapie von 28.10.81 bis 03.02.82	i.v. Therapie von 04.11.81 bis 11.12.81	Th-Tage i.v.38	Sputumkonversion kulturell 6 mikroskop -
------------------------------------------------	-----------------------------------------------	-------------------	------------------------------------------------

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 re OL	11.11.81	20	x	20	400	100	7
2 re UL		25	x	20	500	100	
3 li OL		50	x	45	2250	100	
1 re OL	30.11.81	16	x	11	176	44	26
2 re UL		0	x	0	0	0	
3 li OL		55	x	45	2475	110	
1 re OL	22.01.82	0	x	0	0	0	79
2 re UL		0	x	0	0	0	
3 li OL		40	x	36	1440	64	

Archiv Nr. 111A0298 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 23

Initial.	Alter	Geschl.	Gewicht	Acetylierer-Status
W.H.	66	M	52	-

Diagnose:exs.cav.

ND: -

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Th-Tage	Sputumkonversion
von 24.08.79	von 29.08.79	i.v.18	kulturell 21
bis 11.12.79	bis 15.09.79		mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 re UL	27.08.79	57	x 45	2565	100	-2
	25.09.79	42	x 41	1722	67	28
	09.10.79	42	x 42	1764	69	42
	12.11.79	43	x 40	1720	67	76
	14.02.80	45	x 40	1800	70	170
	22.05.80	39	x 36	1404	55	267
	10.10.80	38	x 35	1330	52	408

Archiv Nr. 11IA0313 79 INH 3-fach Therapie, Fall INH 24

Initial. Alter Geschl. Gewicht Acetylierer-Status
 B.J. 72 M 53 -

Diagnose: reakt. prod. cirrh. cav. ND: -

Stat. Therapie i.v. Therapie Th-Tage Sputumkonversion
 von 06.09.79 von 11.09.79 i.v.56 kulturell 83
 bis 25.01.80 bis 05.11.79 mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Index	Datum	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1 re OL	07.09.79	30	x	27	810	100	-4
	17.09.79	30	x	27	810	100	6
	18.09.79	30	x	27	810	100	7
	25.09.79	32	x	24	768	94	23
	17.01.80	30	x	22	660	81	183
	27.11.80	0	x	0	0	0	497

Anhang B

Archiv Nr. Codiersequenz INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG Nr.

Alter Jahre	KG A A : Aufnahme	KG E	BSG A E : Entlassung	BSG E	3-fach Therapie (+ Fluocortolon)
----------------	----------------------	------	-------------------------	-------	-------------------------------------

Diagnose: Klartext mit Abkürzungen ND: Klartext

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
Gesamt- Tage	42 Tage	lfd. Nr.	kulturell Tage mikroskop Tage

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag

Gesamtzahl		mm x mm	mm ²	% des	seit
	X : Kavernennummer			Anfangs-	Beginn
				Werts	der
					Therapie

Archiv Nr. 1IIIA0192 75 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 1

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
18	45	56	62/98	12/27	+ Fluocortolon
Diagnose: exs. cav.			ND:		*
Stat. Therapie	i.v. Therapie		Referenz	Sputumkonversion	
159 Tage	42 Tage		5	kulturell	-
				mikroskop	-

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 li	20	x	20	400	100	0
		11	x	16	176	44	74
		11	x	8	88	22	108
		0	x	0	0	0	145

* Sepsis, Pyelonephritis, intrarenale Raumforderung

Archiv Nr. 111A0193 75 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 2

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
67	64	66	23/50	31/56	

Diagnose: reakt. prod. cirrh. cav. ND: D.M., Art. Hyperton.

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
121 Tage	42 Tage	6	kulturell 15 mikroskop 0

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
2	1 re	23	x	20	460	100	0
		22	x	19	418	91	42
		19	x	12	228	49	84
		0	x	0	0	0	119
2	li	22	x	12	264	100	0
		0	x	0	0	0	42

Archiv Nr. 1IIA0428 75 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 3

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
18	55	59	85/116	36/59	+ Fluocortolon
Diagnose: reakt. prod. cav.			ND:	Oberlappenresekt.	
Stat. Therapie	i. v. Therapie		Referenz	Sputumkonversion	
291 Tage	42 Tage		30	kulturell	50
				mikroskop	50

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
2	1 re	32	x	28	896	100	0
		20	x	16	320	36	37
		16	x	11	176	20	77
		15	x	10	150	17	106
		10	x	7	70	8	137
		0	x	0	0	0	173
2	li	65	x	50	3250	100	0
		58	x	35	2030	62	37
		52	x	32	1664	51	77
		48	x	35	1680	52	106
		47	x	35	1645	51	137
		45	x	35	1575	48	173
		40	x	30	1200	37	204
		35	x	30	1050	32	246
		35	x	20	700	22	291
		19	x	17	323	10	350
		20	x	10	200	6	491

Archiv Nr. 11IA0423 75 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 4

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
21	50	52	29/59	5/9	+ Fluocortolon

Diagnose: prod. cav.

ND: -

Stat. Therapie	i. v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
170 Tage	42 Tage	40	kulturell -
			mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 li	25	x	20	500	100	0
		12	x	12	144	29	35
		10	x	10	100	20	80
		5	x	8	40	8	104
		0	x	0	0	0	137

Archiv Nr. 1IIA0037 76 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 5

Alter 64	KG A 66	KG E 61	BSG A 147/152	BSG E 141/144	3-fach Therapie
Diagnose: reakt. prod. cav.			ND:	V. a. Bronchial-Ca.	
Stat. Therapie 97 Tage	i. v. Therapie 42 Tage		Referenz 50	Sputumkonversion kulturell - mikroskop -	

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
3	1 re	19	x	20	380	100	0
		10	x	15	150	39	41
		0	x	0	0	0	96
	2 li	40	x	24	960	100	0
		50	x	21	1050	109	41
		70	x	30	2100	219	96
	3 li	40	x	35	1400	100	0
		40	x	35	1400	100	41
		40	x	35	1400	100	96

Archiv Nr. 1IIA0121 76 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 6

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
24	56	58	36/60	6/15	
Diagnose: reakt. prod. cirrh. cav:			ND:	Alkoholabusus	
Stat. Therapie	i.v. Therapie		Referenz	Sputumkonversion	
113 Tage	42 Tage		60	kulturell	19
				mikroskop	26

Kavernen-Meßwerte

Kav. zahl	Index	max. Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 li	25	x	20	500	100	0
		27	x	12	324	65	42
		0	x	0	0	0	109

Archiv Nr. 1IIA0156 76 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 7

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
21	55	59	28/53	5/14	+ Fluocortolon

Diagnose: exs. cav.

ND: -

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
81 Tage	42 Tage	63	kulturell 37 mikroskop 07

Kavernen-Meßwerte

Kav. zahl	Index	max. Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag	
3	1	re	40	x	27	1080	100	0
			26	x	10	260	24	40
			23	x	10	230	21	71
			0	x	0	0	0	115
	2	li	20	x	25	500		0
			18	x	15	270		40
			18	x	10	180		71
			0	x	0	0		115
3	li		10	x	9	90		0
			0	x	0	0		40

Archiv Nr. 1IIA0195 76 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 8

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
28	71	74	25/51	1/3	+ Fluocortolon

Diagnose: exs. cav.

ND: -

Stat. Therapie	i. v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
97 Tage	42 Tage	64	kulturell 15
			mikroskop 8

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 li	32	x	27	864	100	0
		18	x	18	504	58	43
		11	x	11	121	24	84
		0	x	0	0	0	129

Archiv Nr. 1IIA0229 76 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 9

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
44	65	62	55/85	14/45	

Diagnose:exs.cav. ND: Nikotinabusus,PNP

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
120 Tage	42 Tage	67	kulturell 25
			mikroskop 19

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1	35	x	21	735	100	0
		10	x	12	120	16	44
		10	x	9	90	12	86
		0	x	0	0	0	144

Archiv Nr. 11IA0127 76 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 10

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
.29	61	70	33/67	15/35	+ Fluocortolon
Diagnose:exs.cav.			ND: Alkoholabusus		
Stat. Therapie	i.v. Therapie		Referenz	Sputumkonversion	
137 Tage	42 Tage		82	kulturell	46
				mikroskop	30

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 re	30	x	17	510	100	0
		16	x	9	144	28	42
		12	x	6	72	14	70
		0	x	0	0	0	133

Archiv Nr. 1IIA0294 76 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 11

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
60	72	78	55/85	4/7	+ Fluocortolon
Diagnose: reakt. prod. cirrh. cav.			ND: -		
Stat. Therapie	i. v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion		
79 Tage	42 Tage	85	kulturell	43	
			mikroskop	20	

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 re	42	x	37	1554	100	0
		15	x	17	255	16	42
		8	x	14	112	7	72
		0	x	0	0	0	150

Archiv Nr. 11IA0163 76 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 12

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
65	67	60	5/20	33/66	+Fluocortolon

Diagnose: reakt.prod.cirrh.cav. ND: *

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
127 Tage	42 Tage	88	kulturell 6 mikroskop 5

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
2	1 li	40	x	37	1480	100	0
		35	x	33	1155	78	45
		32	x	31	992	67	77
		30	x	25	750	51	116
		30	x	20	600	41	256
		0	x	0	0	0	408
2	re	27	x	18	486	100	0
		27	x	18	486	100	45
		27	x	18	486	100	77
		24	x	15	360	74	116
		0	x	0	0	0	256

* Nikotinabusus, florides ulcus, obstruktives Lungenemphysem, Herzinsuffizienz

Archiv Nr. 1IIA0250 76 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG13

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
30	50	50	30/61	6/17	+ Fluocortolon
Diagnose: reakt. prod. cirrh. cav.			ND:	-	
Stat. Therapie	i.v. Therapie		Referenz	Sputumkonversion	
119 Tage	42 Tage		96	kulturell	6
				mikroskop	0

Kavernen-Meßwerte

Kav. zahl	Index	max. Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 li	35	x	50	1750	100	0
		28	x	20	560	32	42
		18	x	15	270	15	78
		0	x	0	0	0	118

Archiv Nr. 111A0340 77 · INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG14

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
49	72	85	4/8	4/9	
Diagnose: reakt. prod. cirrh. cav.				ND:	*
Stat. Therapie		i.v. Therapie		Referenz	Sputumkonversion
121 Tage		42 Tage		105	kulturell - mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Kav. zahl	Index	max. Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 li	15	x	20	300	100	0
		10	x	20	200	67	64
		15	x	6	90	30	78
		10	x	4	40	13	100
		0	x	0	0	0	154

* Nikotinabusus, obstrukt. Lu. emphysem

Archiv Nr. 11IA0312 77 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 15

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
64	73	64	124/130	50/80	
Diagnose:prod.cav.			ND:	*	
Stat. Therapie	i.v. Therapie		Referenz	Sputumkonversion	
123 Tage	42 Tage		110	kulturell	35
				mikroskop	35

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
2	1 re	30	x 25	750	100	0
		22	x 15	330	44	40
		18	x 10	180	24	83
		12	x 10	120	16	114
		8	x 4	32	4	194
		0	x 0	0	0	360
2	li	80	x 85	6800		0
		50	x 50	2500		40
		47	x 45	2115		83
		45	x 45	2025		114
		25	x 25	625		194
		0	x 0	0		360

* Herzinsuffizienz, art. Hypertonie, Diabetes mellitus

Archiv Nr. 1IIA0247 77 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 16

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
73	64	62	83/91	80/118	

Diagnose: prod. cav.

ND: *

Stat. Therapie	i. v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
128 Tage	42 Tage	129	kulturell 49 mikroskop 0

Kavernen-Meßwerte

Kav. zahl	Index	max. Länge	x Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 re	29	x 23	667	100	0
		23	x 19	437	66	42
		22	x 12	264	40	71
		15	x 11	165	25	85
		13	x 9	117	18	113
		0	x 0	0	0	125

* Herzinsuffizienz, art. Hypertonie, Nikotinabusus

Archiv Nr. 11IA0303 77 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 17

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
43	80	91	26/42	30/65	

Diagnose:exs.cav. ND: Alkohol- u. Nikotinabusus

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
90 Tage	42 Tage	130	kulturell -
			mikroskop -

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 re	20	x	20	400	100	0
		16	x	13	208	52	6
		15	x	9	135	34	35
		0	x	0	0	0	65

Archiv Nr. 1IIA0053 77 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 18

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
19	63	66	40/62	15/36	+ Fluocortolon

Diagnose: exs. cav.

ND: Sepsis

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
77 Tage	42 Tage	135	kulturell 28 mikroskop 0

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max. Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 li	20	x	20	400	100	0
		10	x	16	160	40	17
		10	x	15	150	38	36
		10	x	10	100	25	70
		0	x	0	0	0	102

Archiv Nr. 111A0569 77 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 19

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
33	83	83	8/26	4/10	+ Fluocortolon
Diagnose: exs. cav.			ND: -		
Stat. Therapie	i. v. Therapie		Referenz	Sputumkonversion	
66 Tage	42 Tage		137	kulturell	-
				mikroskop	-

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 re	35	x	22	770	100	0
		32	x	20	640	83	8
		22	x	12	264	34	48
		20	x	10	200	26	60
		0	x	0	0	0	188

Archiv Nr. 1IIA0071 77 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 20

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
61	70	74	41/82	24/52	
Diagnose:exs.cav.			ND:		*
Stat. Therapie	i.v. Therapie		Referenz	Sputumkonversion	
140 Tage	42 Tage		142	kulturell	68
				mikroskop	0

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 re	20	x	20	400	100	0
		16	x	15	240	60	45
		15	x	14	210	53	80
		7	x	7	49	12	103
		0	x	0	0	0	138

* art. Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Apoplex

Archiv Nr. 1IIIA0314 77 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 21

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
42	59	72	72/114	11/26	+ Fluocortolon

Diagnose:exs.cav.

ND: Leberschaden, sept.Temp

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
71 Tage	42 Tage	148	kulturell 6 mikroskop 2

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
2	1	li		55 x 40	2200	100	0
				50 x 40	2000	91	5
				40 x 24	960	44	27
				0 x 0	0	0	77
2	re		60 x 40	2400		0	
			50 x 40	2000		5	
			34 x 31	1020		27	
			15 x 10	150		77	
			5 x 5	25		95	

Archiv Nr. 1IIA0539 77 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 22

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
19	36	43	22/52	2/8	

Diagnose:exs.cav.

ND: -

Stat. Therapie	i.v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
111 Tage	42 Tage	153	kulturell 41 mikroskop 07

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 re	40	x	40	1600	100	0
		11	x	10	110	7	47
		0	x	0	0	0	84

Archiv Nr. 1IIA0399 77 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 23

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
23	60	65	34/60	5/10	
Diagnose:exs.cav.			ND: -		
Stat. Therapie	i.v. Therapie		Referenz	Sputumkonversion	
97 Tage	42 Tage		158	kulturell	22
				mikroskop	0

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max.Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 re	20	x	15	300	100	0
		15	x	15	225	75	12
		6	x	6	36	12	35
		0	x	0	0	0	53

Archiv Nr. 11IA0354 77 INH-G 3-fach Therapie, Fall INHG 24

Alter	KG A	KG E	BSG A	BSG E	3-fach Therapie
23	60	61	36/56	5/17	+ Fluocortolon

Diagnose: exs. cav.

ND: -

Stat. Therapie	i. v. Therapie	Referenz	Sputumkonversion
84 Tage	42 Tage	171	kulturell 16 mikroskop 1

Kavernen-Meßwerte

Kav.zahl	Index	max. Länge	x	Breite	Fläche	Fläche%	Th.-Tag
1	1 li	30	x	13	390	100	0
		16	x	7	112	29	42
		7	x	4	28	7	81
		0	x	0	0	0	113

Anhang C

Tafel für $G(x)=\exp(1-\exp(x))$

x	G(x)	x	G(x)
-15	2,71828100	-1	1,88159639
-12	2,71826513		1,81018734
-11	2,71823643		1,73441648
-10	2,71815842		1,65436078
-9	2,71794639		1,57017702
-8	2,71737010	-0,5	1,48211384
-7	2,71580421		1,39052303
-6	2,71155223		1,29586935
-5	2,70002776		1,19873789
-4	2,66894793		1,09983765
-3,5	2,63742382	0	1,00000000
	2,62906095		0,90017065
	2,61984939		0,80139385
	2,60970659		0,70478759
	2,59854273		0,61150956
-3	2,58626030	0,5	0,52271376
	2,57275364		0,43949946
	2,55790851		0,36285473
	2,54160174		0,29359884
	2,52370087		0,23232847
-2,5	2,50406397	1	0,17937408
	2,48253955		0,13477265
	2,45896654		0,09826210
	2,43317464		0,06930095
	2,40498477		0,04711330
-2	2,37420992	1,5	0,03075542
	2,34065635		0,01919640
	2,30412527		0,01140222
	2,26441506		0,00641159
	2,22132415		0,00339350
-1,5	2,17465458	2	0,00167984
	2,12421652	3	5,14347490E-09
	2,06983358	4	5,27982100E-24
	2,01134930	5	9,53407230E-65
	1,94863459	6	0,00000000E+00
-1	1,88159639		

Literaturverzeichnis

Gliederung in lexikalischer Ordnung nach

I. Büchern, II. Inauguraldissertationen, III. Zeitschriften

I. Bücher:

[Nr.] Verfasser, Vornameninitialien:

Titelangabe (,Auflage).

(Bandzahl, Seitenangabe.)

Verlag, Erscheinungsjahr, Verlagsort

[1] Alexander, H.:

Die tuberkulöse Kaverne, 3. Aufl.

Johann Ambrosius Barth 1954, Leipzig

[2] Alexander, H., Baer, G.:

Praktisches Lehrbuch der Tuberkulose.

490 S., S. 112 - 117.

Johann Ambrosius Barth 1950, Leipzig.

[3] Bartmann, K.:

Isoniazid

s. 48 - 58.

Georg Thieme 1963, Stuttgart

[4] Bartmann, K. [Mitarb.]; Jentgens, H. [Hrsg.]:

Lungentuberkulose, 5. Aufl.

(Handbuch der Inneren Medizin; Bd. 4 , Teil 3

Springer 1981, Berlin - Heidelberg - New York.

[5] Braun, M.:

Differential Equations and its Applications, 2nd Ed.

(Applied mathematical sciences ; V. 15)

Springer 1978, New York - Heidelberg - Berlin.

- [6] Bronstein, I.N. und Semendjajew, K.A.:
Taschenbuch der Mathematik, 21. Aufl.
Harri Deutsch 1984, Thun - Frankfurt/Main.
- 7) Feller, W.:
An Introduction to Probability Theory and its Applications
Vol. II, 2nd Ed., pp. 51 - 52.
John Wiley and Sons 1971, New York - Chichester - Brisbane.
- [8] Finegold, S.M and Baron, E.J.:
Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 7th Ed.
Ch.41, p. 596.
C.V. Mosby Comp. 1986, St.Louis - Toronto - Princeton.
- [9] Hays, W.L.:
Statistics for the Social Sciences, 2nd Ed.
Holt Rinehart and Winston 1973, London - New York - Sidney
- [10] Hewlett-Packard HP 41 C Users' Library Solutions
Business Stat / Marketing / Sales
Gompertz Curve Trend Analysis
67 pp., pp. 48 - 51
Hewlett - Packard Comp. 00041-90094 Rev. D 4/81
- [11] Sandritter, W. , Thomas, C.
Histopathologie, 7. Aufl.
S. 106 - 111.
F. K. Schattauer 1977, Stuttgart - New York.
- [12] Spiegel, M.R.:
Theory and Problems of Statistics.
Schaum's Outline Series in Mathematics
pp. 188 - 201.
McGraw-Hill 1961, New York - St. Louis - San Francisco.

- [13] Uehlinger, E.[Begr.]; Doerr, W.[Hrsg.]:
Spezielle Pathologische Anatomie ; Bd. 16
Pathologie der Lunge;
(W. Doerr): 9. Kap.: Lungentuberkulose, 474 - 545.
Springer 1983, Berlin Heidelberg New York Tokyo.

II. Inauguraldissertationen:

- [14] Braus, B.:
Der Zusammenhang zwischen hormonalen Antikonzeptiva und der
Tuberkulosemorbidity von 1967 bis 1981.
Inaug. Diss. Bonn, 1984
- [15] Duvier, E.:
Untersuchung der Kavernendynamik bei Diabetestuberkulose.
Inaug. Diss. Bonn, 1986
- [16] Henke, U.:
Therapieerfolge bei initial sechswöchiger intravenöser
Chemotherapie und Rifampicin per os bei Lungen-
tuberkulosen.
Inaug. Diss. Bonn, 1983
- [17] Meller, H.-J.:
Untersuchung der Kavernendynamik bei Tuberkulose
- Versuch einer mathematischen Beschreibung -
Inaug. Diss. Bonn, 1983

III. Zeitschriften:

[Nr.] Verfasser, Vornameninitialien:

Titelangabe.

Zeitschriftentitel und Ausgabennummer (Erscheinungsjahr):

Seitenangabe.

- [18] Arnold, J. :
Beiträge zur Anatomie des miliaren Tuberkels III.
Virchows Archiv 87 (1882): 114 - 157.
- [19] Barabas, M. und Bőszörmenyi, M.:
Angaben zum Mechanismus der Kavernenheilung
Beitr.Klin.Tuberk., Bd. 123 (1961): 176 - 184.
- [20] Barton, A.C.:
Rate of Growth of Solid Tumors as a Problem of Diffusion
Growth, 30 (1966): 157 - 176.
- [21] Batmanov, N.Y. , Grigoriev, Y.G et al :
Evolution of caverns in Patients with tuberculosis of the
lungs.
Problemy tuberkuleza 12 (1975) 17: 17 - 20. Moskva 1975
- [22] Danzer, W. :
Prognose posttuberkulöser Resthöhlen.
Prax. Pneumol. 23 (1969): 559 - 564.
- [23] Doerr, W. :
Über Pathomorphose.
Ärztl. Wochenschr. 11 (1956): 121 - 126.
- [24] Elemanov, M.G. , Kharchewa, K.A. et al :
Evaluation of the "open-negative syndrome" in the clinical
picture of tuberculosis.
Problemy tuberculeza 6 (1974): 19 - 21. Moskva 1974

- [25] Evans, D.A.P. & White, R.T.A.
Human acetylation polymorphism
J. Lab. Clin. Med. 63 (1964): 394 f.
- [26] Fingerland, A.:
Pathologisch-anatomische Kriterien der Aktivität und
Inaktivität
Zeitschr.f.Tuberkulose, Bd.119, Heft I/3 (1963): 32 - 41.
- [27] Freerksen, E. :
Tuberkulose im Wandel.
Der Internist 19 (1978): 156 - 160.
- [28] Giese, W. :
Wandlungen der Tuberkulose unter dem Einfluß der
Chemotherapie.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 39 (1955/56): 74 ff.
- [29] Haefliger, E. :
Zum Problem der tuberkulösen Kaverne
Internist 3 (1962): 592 - 597.
- [30] Heymer, A. und Schwabe, H.K.:
Über Ergebnisse zusätzlicher Corticoidverabreichung bei
Langzeitchemotherapie von chronisch progredienten
Tuberkulosen und ihre Kontraindikationen.
Landesamt für Forschung, Jahrbuch 1966, 311 - 342.
- [31] Johnson, J.R., Taylor, B.C. et al. :
Corticosteroids in pulmonary tuberculosis.
Am. Rev. resp. Dis. 12 (1965): 376 - 391.
- [32] Laird, A.K., Tyler, S.A., Barton, A.D.:
Dynamics of normal growth.
Growth, 21 (1965): 233 - 248.

- [33] Laird, A.K.:
Dynamics of Tumor Growth
British J. Cancer, 18 (1964): 490 - 502.
- [34] Laird, A.K.:
Dynamics of Tumor Growth.
Comparison of growth rates and extrapolation of growth
curve to one cell.
British J. Cancer, 19 (1965): 278 - 291.
- [35] Meller, H.J., Henke, U., Schwabe, K.H. :
Biometrische Grundlagen des Kavernenschlusses,
ein Beitrag zur Objektivierung der Therapieerfolge.
Kongr. Ber. Wiss. Tag. Norddeutsche Ges. Lungen- u. Bronchial-
Heilkunde, 18 (1983), 363 - 373.
- [36] Musch, E., Lütjohann, D. et al :
Hochdruckflüssigchromatographische Nachweismethode für das
Isoniazid-Derivat:
Isonicotinoyl-Hydrazinnatriumglucuronid (INH-G-Natrium)
neben freiem Isoniazid und Acetylistoniazid und ihre
Anwendung für klinisch pharmakologische Untersuchungen.
Prax. Klin. Pneumol. (1989): im Druck.
- [37] Pagel, W., Toussaint, C.H.C. :
Pathology of Reinfection.
Am. Rev. Tuberculosis 58 (1948): 85 - 97.
- [38] Rink, H. :
Über die sogenannte offene Kavernenheilung.
Zeitschr. f. Tuberkulose 121, Heft 3/4 (1964): 200 - 209.
- [39] Schmidt, P.G. :
Die offene Kavernenheilung
Tuberkulosearzt 17, Heft 3 (1963): 137 - 151.

- [40] Schmincke, A. :
Einteilung und Beschaffenheitsdiagnose der
Lungentuberkulosen.
Reichsarbeitsblatt, Jahrgang 38, IV. Runderlaß an die
Leiter der Reichsversicherungsanstalten vom 10. Aug. 1938
(1938): 351 - 352.
- [41] Schwabe, H.K.:
Aktuelle Probleme maximaler INH-Chemotherapie der
Tuberkulose.
MED. MSCHR. 27, Heft 9 (1973): 397 - 404.
- [42] Schwabe, H.K.:
Die Alterstuberkulose - Problematik am Epidemieende ?
MED. MSCHR. 27. Heft 2 (1973): 58 - 62.
- [43] Schwabe, H.K.:
Die Corticoide in der Behandlung der Lungentuberkulose.
IV. Mitteilung ; Beitr.Klin.Tbk. 125 (1962), 97 - 108.
V. Mitteilung ; Beitr.Klin.Tbk. 125 (1962), 109 - 124.
VI. Mitteilung ; Beitr.Klin.Tbk. 125 (1962), 125 - 144.
VII. Mitteilung ; Beitr.Klin.Tbk. 125 (1962), 407 - 424.
VIII. Mitteilung ; Beitr.Klin.Tbk. 125 (1962), 425 - 453.
- [44] Schwabe, H.K.:
Cavernenschluß als Parameter für den Wandel der
Behandlungsmöglichkeiten der Tuberkulose in den letzten 50
Jahren.
Arzt u. Krankenhaus 42 (1979), 59 - 68.
- [45] Schwabe, H.K.:
Historische und kritische Betrachtungen zur Entwicklung der
tierexperimentellen Tuberkuloseforschung unter besonderer
Berücksichtigung ihrer Aussagemöglichkeiten hinsichtlich der
Corticoidanwendung. Beitr.Klin.Tbk. 122 (1960), 362 - 376.

- [46] Schwabe, H.K.:
Indikation maximaler Chemotherapie bei Tuberkulose.
Saarländ. Ärzteblatt 5 (1971)
- [47] Schwabe, H.K.:
Intravenöse Gluronazidgabe in Kombination mit
kontinuierlicher Ethambutolmedikation per os.
Pneumologie Bd. 45 (1971): S.385.
- [48] Schwabe, H.K.:
Kavernendynamik.
Prax. Pneumol. 35 (1981): 612 - 614
- [49] Schwabe, H.K.:
Kavernendynamik.
Prax. Pneumol. 35 (1981): 1106 - 1116
- [50] Schwabe, H.K.:
Optimale INH-Therapie der Tuberkulose.
Münchener Med. Wschr. 114 (1972): 1022 - 1029.
- [51] Schwabe, H.K. , Heymer, A. :
Über die Notwendigkeit einer optimalen stationären Therapie
der Lungentuberkulose
Hippokrates 44 , Heft 2 (1973): 131 - 144.
- [52] Schwabe, H.K.:
Versager in der Tuberkulosedagnostik!
Atypische Tuberkuloseverläufe?
Prax. Pneumol. 25, Heft 6 (1971): 313 - 322.
- [53] Schwabe, H.K.:
Zur Behandlungsfähigkeit der Alterstuberkulosen
Therapiewoche 25, 47, (1975): 7131.

- [54] Schwabe, H.K. , Felix, R. et al.:
Zur Diagnose und Bewertung intrapulmonaler Terrainfaktoren
Kongr. Ber. Wiss. Tag. Norddtsch. Ges. Tbk. u.
Lungenkrht. 12 (1972): 66 - 83
- [55] Simon, G. :
Die Tuberkulose der Lungenspitzen.
Beitr. Klin. Tbk. 67 (1927): 467 - 479.
- [56] Smith, D.W. , Harding, G.E. :
Pulmonary tuberculosis. Animal model of human disease.
Am. J. Pathol. 89 (1977): 273 - 276.
- [57] Tünnerhoff, F.K. u. Schwabe, H.K.:
Die Corticoide in der Behandlung der Lungentuberkulose.
I. Mitteilung ; Beitr.Klin.Tbk. 123 (1961), 335 - 349.
II. Mitteilung ; Beitr.Klin.Tbk. 123 (1961), 350 - 369.
III.Mitteilung ; Beitr.Klin.Tbk. 125 (1962), 25 - 51.
- [58] Tünnerhoff, F.K., Schwabe, H.K. u. Dobstadt, H.P.:
Die Corticoide in der Behandlung der Lungentuberkulose.
1. klin. Mitteilung ; Beitr.Klin.Tbk. 127 (1963), 439 - 477
- [59] Uehlinger, E. :
Die pathologische Anatomie der Tuberkulose
jenseits des 50. Lebensjahres.
Wien. Med. Wochenschr. 111 (1961): 893 - 898.
- [60] Weiss, Th.:
Sputumkonversion und Kavernenverhalten
in den Jahren 1967 - 1973.
Schweiz. Med. Wochenschr. 105 (1975): 1626 - 1627.
- [61] Zierski, M. :
The Syndrome of Open Cavity Healing
Scandinavian Journal of Diseases 65, Copenhagen(1968) Suppl.

Abkürzungsverzeichnis

EMB : Ethambutol
 INH : Isoniazid
 INHG-Na : Isonicotinoyl-Hydrazin-Natrium-Glucuronid
 RMP : Rifampicin
 PZA : Pyrazinamid
 SM : Streptomycin

^ : Exponentiation
 << : "sehr klein" gegen
 >> : "sehr groß" gegen
 := : per definitionem gleich
 =< : kleiner (oder) gleich
 ~= : annähernd gleich
 oo : Sonderzeichen für "Unendlich"; oo ist keine Zahl

DG : Differentialgleichung
 e : Euler'sche Zahl
 exp : Exponentialfunktion
 fit(G): Kurvenanpassung an G; s. 3.3.2
 G : Gompertzianische Funktion; Def. in 3.2.0.
 d/dt: "Differentialquotient" d nach dt
 H0 : Nullhypothese
 IP : Wendepunkt von G und fit(G), IP:=(ip,G(ip))
 ln : natürlicher Logarithmus
 MEAN: Stichprobenmittelwert
 r : (Stichproben-)Korrelationskoeffizient
 IR(+): Menge der (positiven) reellen Zahlen
 RIP : Relative Lage des Wendepunkts zur Schätzung; Def. in 3.3.3.
 SDEV: Stichproben-Standardabweichung
 sum : $\sum_{i=1..n} Y_i$: k-te Summe der Y_i von 1 bis n
 T : Student's T
 ZEN : Zeit-Einheits-Normalisierungsparameter; Def. in 3.3.3.

Danksagung

Herrn Professor Dr. H.K. Schwabe danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, seine unerschöpfliche Geduld während der Entstehung der Arbeit und ermunternde Hilfe in der Auswertung wie in der Diskussion.

Herrn Professor Dr. M.P. Baur danke ich für die Übernahme des zweiten Dissertationsgutachtens wie für seine konstruktive und wohlwollende Kritik.

Meinen Eltern danke ich für die Förderung meines Medizinstudiums auch noch nach langen Vorstudien.

Meiner Ehefrau Birgit danke ich von Herzen für ihre beständige tatkräftige Unterstützung, auch im nachsichtigen Verzicht auf viel gemeinsame Zeit.

Herrn Dipl.- Ing. H. Maagh danke ich für unschätzbare technische Hilfe in der Erstellung der Druckvorlage, ohne die diese Arbeit in der vorliegenden Form nicht zu realisieren gewesen wäre.