

# **Familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie**

Phänotypische Charakterisierung von 28 Familien und  
Gegenüberstellung zur sporadischen Form

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Gehrken, Godja Frederike  
aus Itzehoe

Gießen (2018)

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik II  
der Universitätsklinik Gießen & Marburg GmbH  
Leiter: Prof. Dr. med. Werner Seeger  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Günther

Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Reichenberger

Tag der Disputation: 27.11.2018

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| 1 Einleitung .....   | 1  |
| 1.1 Idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP).....                      | 1  |
| 1.2 Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) .....                            | 2  |
| 1.2.1 Definition .....   | 2  |
| 1.2.2 Epidemiologie.....   | 2  |
| 1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild .....                                    | 3  |
| 1.2.4 Diagnostik .....   | 3  |
| 1.2.5 Spontanverlauf .....   | 5  |
| 1.2.6 Therapie .....   | 5  |
| 1.3 Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP).....                 | 5  |
| 1.4 Kryptogene organisierende Pneumonie (COP) .....                        | 5  |
| 1.5 Familiäre Form.....  | 6  |
| 1.5.1 Definition der familiären Form.....                                  | 6  |
| 1.5.2 Epidemiologie und klinische Erkenntnisse .....                       | 6  |
| 1.5.3 Pathophysiologie und Genetik .....                                   | 7  |
| 2 Zielsetzung.....   | 10 |
| 3 Methodik.....  | 11 |
| 3.1 Studiendesign .....  | 11 |
| 3.2 Patientenauswahl.....  | 11 |
| 3.3 Patientenausschluss .....  | 15 |
| 3.4 Geeignete Patienten .....  | 15 |
| 3.5 Stammbäume .....   | 15 |
| 3.6 Vergleichsgruppe der sporadischen IIP-Patienten.....                   | 16 |
| 3.7 Voraussetzungen für den Vergleich der forcierten Vitalkapazität.....   | 16 |
| 3.8 Statistische Auswertung.....   | 17 |
| 4 Ergebnisse .....   | 18 |
| 4.1 Prävalenz der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie..... | 18 |
| 4.2 Indexpatienten Diagnoseschlüssel.....                                  | 20 |

|  |    |
|--|----|
| 4.3 Vergleich f-IIP Index- mit sporadischen IPF-Patienten .....  | 23 |
| 4.4 Vergleich f-IIP Indexpatienten und erkrankte Verwandte mit s-IPF/ s-NSIP/<br>s-unklassifizierbar/ s-COP.....               | 27 |
| 4.5 Vergleich der forcierten Vitalkapazität (FVC) von f-IIP mit s-IPF Patienten.....   | 28 |
| 4.6 Familienstammbäume.....  | 30 |
| 4.6.1 Betrachtung der Stammbäume .....   | 30 |
| 4.6.2 Exemplarische Betrachtung der Stammbäume .....   | 32 |
| 4.6.2.1 Beispielstammbaum 1 .....  | 32 |
| 4.6.2.2 Beispielstammbaum 2 .....  | 34 |
| 4.6.2.3 Beispielstammbaum 3 .....  | 35 |
| 4.6.2.4 Beispielstammbaum 4 .....  | 37 |
| 4.6.2.5 Beispielstammbaum 5 .....  | 37 |
| 4.6.2.6 Beispielstammbaum 6 .....  | 40 |
| 4.6.3 Generationsanalyse.....  | 42 |
| 5 Diskussion.....  | 43 |
| 5.1 Prävalenz der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie.....   | 45 |
| 5.2 Klinische Unterschiede der familiären und sporadischen Form .....  | 47 |
| 5.2.1 Unterschiede zwischen f-IIP Indexpatienten mit sporadischer IPF .....  | 47 |
| 5.2.2 Unterschiede zwischen f-IIP Indexpatienten und erkrankte Verwandte mit<br>s-IPF/ s-NSIP/ s-unklassifizierbar/ s-COP..... | 48 |
| 5.3 Prognosefaktor der familiären Form: forcierte Vitalkapazität .....   | 49 |
| 5.4 Antizipation der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie .....   | 49 |
| 5.5 Vererbung der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie.....   | 50 |
| 5.6 Fazit.....   | 51 |
| 6 Zusammenfassung .....  | 53 |
| 7 Summary .....  | 54 |
| 8 Abkürzungsverzeichnis.....   | 55 |
| 9 Abbildungsverzeichnis.....   | 57 |
| 10 Tabellenverzeichnis.....  | 59 |
| 11 Literaturverzeichnis .....  | 60 |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 12 Anhang.....                   | 67 |
| 13 Ehrenwörtliche Erklärung..... | 79 |
| 14 Danksagung .....              | 80 |

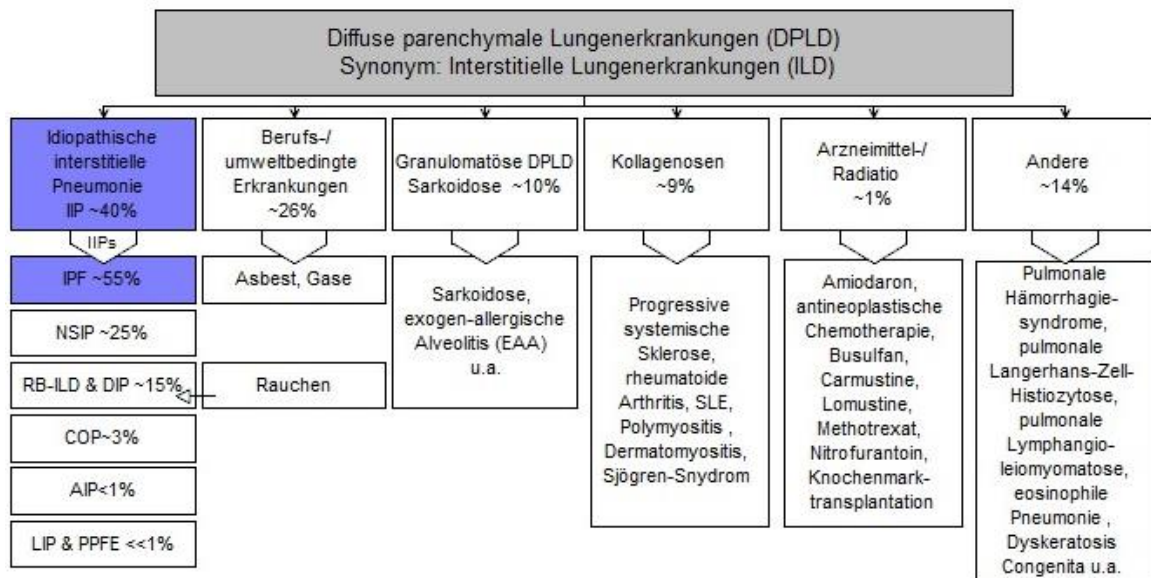
# 1 Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten am Gießener Zentrum für fibrosierende Lungenerkrankungen die familiäre Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonie näher untersucht werden. Zu Beginn werden die relevanten Erkrankungen im Allgemeinen erläutert. Anschließend wird auf die speziellere, familiäre Form eingegangen.

## 1.1 Idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP)

Die idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP) umfasst mehrere Krankheitsentitäten mit der Gemeinsamkeit einer fibrotischen, teilweise auch inflammatorischen Lung parenchym schädigung unklarer Ätiologie. Die IIP bildet wiederherum die häufigste Untergruppe der diffusen parenchymalen Lungenerkrankungen (diffuse parenchymal lung disease, DPLD) (**siehe Abbildung 1**).

Zu den idiopathischen interstitiellen Pneumonien gehören mit absteigender Prävalenz die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), die respiratorische Bronchiolitis mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD), die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), die kryptogen organisierende Pneumonie (COP), die akute interstitielle Pneumonie (AIP), die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) sowie die pleuraparenchymale Fibroelastosis (PPFE) (American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) 2013).



**Abbildung 1: Übersicht diffuse parenchymale Lungenerkrankungen (DPLD)**

ILD= interstitielle Lungenerkrankung, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, NSIP= nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, RB-ILD & DIP = respiratorische Bronchiolitis mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung und desquamative interstitielle Pneumonie, COP= kryptogen organisierende Pneumonie, AIP= akute interstitielle Pneumonie, LIP= lymphoide interstitielle Pneumonie, PPFE= pleuraparenchymale Fibroelastosis, SLE= systemischer Lupus erythematoses. Nach (Coultas et al. 1994) (American Thoracic Society/European Respiratory Society 2013) (Garantziotis et al. 2004) (Pneumotox » Drug).

Diese insgesamt heterogene Gruppe unterscheidet sich hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes, der typischen histologischen und radiologischen Muster, der Therapie und der Prognose (ATS, ERS 2002) (Palmucci et al. 2014) (Kim et al. 2006) (Günther 2012).

Bei der familiären Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien bildet die IPF – im Gegensatz zu der sporadischen Form – mit bis zu 85 % den wesentlichen Anteil der Einzelentitäten (Steele et al. 2005) (Fernandez et al. 2012) (van Moorsel et al. 2010). Aufgrund dieser hohen Relevanz wird im Folgenden der Fokus auf die IPF gelegt.

## **1.2 Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)**

### **1.2.1 Definition**

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist die häufigste Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP). Sie ist definiert als chronisch, progredient verlaufende fibrosierende Parenchymerkrankung unbekannter Ursache mit ausschließlichem Befall der Lunge (Raghu et al. 2011). Kennzeichnend für die IPF ist das histopathologische und radiologische Bild einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (usual interstitial pneumonia; UIP) (Behr et al. 2013) (ATS, ERS 2013) (Günther 2012) (Raghu et al. 2011) (ATS, ERS 2000).

### **1.2.2 Epidemiologie**

Die Schätzungen der Prävalenz reichen von 13 bis 43 Fällen pro 100.000 Einwohner und erfüllen damit die Kriterien einer seltenen Erkrankung (orphan disease) (Behr 2013) (Fernández et al. 2010) (Raghu et al. 2006) (Hodgson et al. 2002) (Fernandez et al. 2012). Die Inzidenz nimmt tendenziell zu und beträgt 5 bis 17 Neuerkrankte pro 100.000 Personenjahre (Gribbin et al. 2006) (Raghu et al. 2006) (Fernández et al. 2010) (Navaratnam et al. 2011) (Olson et al. 2007). Männer scheinen mit 62 % bis 78 % insgesamt häufiger betroffen zu sein als Frauen (Gribbin et al. 2006) (Douglas et al. 2000) (Fernández et al. 2010) (Behr et al. 2015). Bei Erstdiagnose einer IPF befinden sich die meisten Patienten in der 6. bis 7. Lebensdekade (ATS, ERS 2000) (Garcia 2011) (Hodgson et al. 2002) (Fernandez et al. 2012) (Gribbin et al. 2006). Zwischen Erstmanifestation und Diagnose liegen im Schnitt sechs Monate. Die mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnose beträgt 2,5 bis 3,5 Jahre, sodass die IPF zu den interstitiellen Lungenerkrankungen mit einer äußerst schlechten Prognose zählt (Behr 2013) (ATS, ERS 2002) (Douglas et al. 2000) (Vancheri et al. 2010). Größter Risikofaktor für eine IPF ist eine positive Familienanamnese. Weiterhin sind gastroösophagealer Reflux, eine positive Raucheranamnese insbesondere ab 20 Packyears und die Exposition von Staub,

Rauch, Gasen und Chemikalien mit der Krankheitsentstehung assoziiert (Baumgartner et al. 1997) (García-Sancho et al. 2011) (Steele et al. 2005).

### 1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild

IPF-Patienten fallen mit einer Belastungsdyspnoe (86 %) und einem unproduktiven Husten (74 %) auf. In etwa 81 % bis 94 % der Fälle lässt sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beidseits ein basales inspiratorisches Knisterrasseln (Sklerosiphonie) auskultieren. Trommelschlegelfinger finden sich in 20 % und Uhrglasnägel in 50 % der Fälle. Mit zunehmender Krankheitsdauer zeigen die Patienten zusätzlich Ruhedyspnoe, Zyanose und Zeichen der Rechtsherzbelastung (Behr 2013) (Raghu et al. 2011) (King et al. 2001) (ATS, ERS 2002) (Douglas et al. 2000) (Günther 2012).

### 1.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik der IPF beruht auf drei Hauptkriterien (**siehe Abbildung 2**):

#### 1. Ausschluss anderer diffus parenchymalen Lungenerkrankungen (DPLD)

Bei klinischem Verdacht auf eine IPF steht zunächst der Ausschluss anderer Ursachen für eine DPLD im Vordergrund (**siehe Abbildung 1**). Hierzu gehört eine ausführliche Anamnese (Umwelt-, Arbeits-, Medikamenten-, Familienanamnese, auslösende Faktoren, Systemerkrankungen) und eine sorgfältige körperliche Untersuchung. Zudem können serologische Screenings zum Ausschluss von Kollagenosen hilfreich sein. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) dient unter anderem dem Ausschluss einer exogen allergischen Alveolitis (EAA); so spricht eine Lymphozytose über 40 % eher für eine EAA als für eine IPF (Behr et al. 2013) (Ohshimo et al. 2009).

#### 2. Usual interstitial pneumonia (UIP)-Muster in der hochauflösenden Computertomographie (HRCT)

Das radiologische UIP-Muster zeichnet sich durch eine subpleurale Unterfeldbetonung, ein retikuläres Muster, Honigwabern mit oder ohne Traktionsbronchiektasen und durch das Fehlen von bestimmten anderen Merkmalen (z.B. Milchglastrübungen) aus.

Das definitive UIP-Muster in der HRCT erlaubt zusammen mit dem passenden klinischen Bild die endgültige Diagnose einer IPF. Somit kann in dieser diagnostisch günstigen Situation auf eine chirurgische Lungenbiopsie verzichtet werden. Im Falle eines nicht eindeutig UIP-Befundes in der HRCT stellt die Lungenbiopsie weiterhin das nachfolgend wichtigste Diagnostikum dar (Behr et al. 2013) (Swensen et al. 1997) (Raghu et al. 1999).

#### 3. Usual interstitial pneumonia (UIP)-Muster in der Histopathologie mittels chirurgischer Lungenbiopsie oder transbronchialer Kryobiopsie

Typisch für ein histologisches UIP-Muster sind eine deutliche Fibrose mit subpleuraler Betonung, fleckenförmige Fibroseherde und das Fehlen von Merkmalen die gegen ein UIP-Muster sprechen (z.B. organisierende Pneumonie) (Behr et al. 2013).

Grundsätzlich empfiehlt sich bei unklaren Diagnosen, z.B. bei Diskordanz des HRCT- und Biopsiebefundes, eine multidisziplinäre Diskussion oder eine Vorstellung bei einem Lungenfacharzt mit besonderer Expertise in interstitiellen Lungenerkrankungen. Die Diagnose einer IPF entsteht somit aus der Zusammenschau des klinischen Bildes, des individuellen Risikoprofils, aus Abwägung der Wahrscheinlichkeiten für Differentialdiagnosen und der Feststellung des UIP-Musters im Sinne eines radiologischen und histopathologischen Korrelats der IPF (Behr et al. 2013) (Hunninghake et al. 2001).

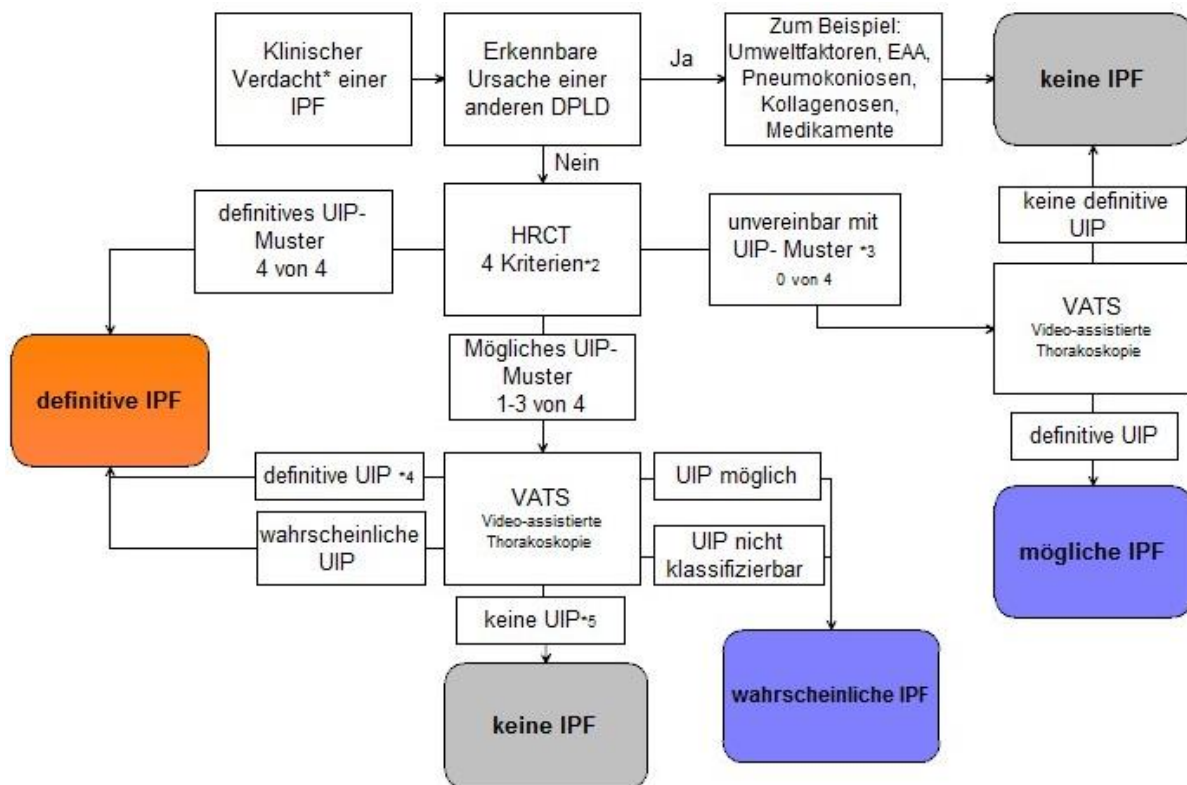


Abbildung 2: Diagnosepfad der IPF nach Behr et al. 2013

IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, DPLD= diffuse parenchymale Lungenerkrankung, UIP= usual interstitial pneumonia, EAA= exogen allergische Alveolitis, HRCT= hochauflösende Computertomographie  
 \* trockenere Husten, Belastungsdyspnoe, basale Sklerosiphonie, Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel, positive Familienanamnese

\*2 1.subpleurale und basale Betonung, 2. retikuläres Muster 3. Honigwaben 4. Fehlen von Merkmalen, die gegen eine UIP sprechen

\*3 Ober- und Mittelfeld peribronchovaskuläre Prädominanz, extensive Milchglastrübungen, mikronoduläre Veränderungen, diskrete Zysten, Mosaikmuster, Konsolidierungen

\*4 deutliche fleckenförmige Fibrose, Honigwaben, sub- und paraseptale Verteilung, Fibroblastenherde, Fehlen von Merkmalen, die gegen eine UIP sprechen\*5

\*5 hyaline Membranen, organisierende Pneumonie, Granulome, inflammatorische Zellinfiltrate außerhalb von Honigwaben, bronchiolozentrische Veränderungen

### **1.2.5 Spontanverlauf**

Am häufigsten imponiert die IPF als langsam progressive Erkrankung. Ebenfalls möglich sind rasch progressive oder stabile Verläufe sowie akute Exazerbationen (Raghu 1987) (Behr et al. 2013). Als zuverlässiger Verlaufsparemeter eignet sich die forcierte Vitalkapazität (FVC) (Latsi et al. 2003) (Flaherty et al. 2003) (Behr et al. 2015) (King et al. 2014). Die FVC ist definiert als das maximal mobilisierbare Lungenvolumen, gemessen bei schneller Expiration (Herold 2014).

Ein Verlust von über 10 % der FVC gilt als prognostisch ungünstiger Verlauf. Die mittlere Überlebenszeit verkürzt sich auf 7 Monate bei einem Abfall von über 10 % innerhalb von 6 Monaten (Ley et al. 2011). Bereits ein Abfall von 2–6 % der FVC scheint klinische Relevanz zu haben (du Bois et al. 2011).

Die meisten IPF-Patienten versterben in Folge von Komplikationen bzw. Fortschreiten ihrer Grunderkrankung (62–77 %). Dazu gehören akute Exazerbationen, Pneumonien, Cor pulmonale und akute respiratorische Versagen. Der Tod tritt bei zwei Drittel der Patienten subakut, bei rund einem Drittel hochakut (innerhalb von vier Wochen) ein (Ley et al. 2011) (Olson et al. 2007).

### **1.2.6 Therapie**

Seit 2015 sind zwei Medikamente zugelassen, welche die Progression der IPF verlangsamen. Zum einen der Tyrosinkinase-Inhibitor Nintedanib und das antifibrotisch wirksame Pirfenidon (Behr 2015) (Behr et al. 2013).

### **1.3 Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)**

Die NSIP ist eine Unterform der idiopathischen interstitiellen Pneumonie. Sie ist ursprünglich aus der Beobachtung entstanden, dass nicht alle Patienten mit einer idiopathischen pulmonalen Fibrose das oben beschriebene histologische UIP-Muster besitzen. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist entweder der gleichförmige zelluläre oder fibrosierende interstitielle Befall im Biopsat (zelluläre NSIP und fibrosierende NSIP). Klinisch imponieren die IPF- und die NSIP-Patienten sehr ähnlich. Trotzdem wird die NSIP als eigene Entität angesehen, weil sie im Gegensatz zur IPF eine wesentlich bessere Prognose und ein gutes Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie aufweist (King 2005). Die NSIP und IPF können parallel auftreten, wobei die IPF der krankheitsbestimmende Faktor zu sein scheint (ATS, ERS 2002) (Günther 2012).

### **1.4 Kryptogene organisierende Pneumonie (COP)**

Eine weitere Unterform der IIP stellt die COP dar, bei der Foci von organisierenden Pneumonien auftreten. Die Symptome imponieren subakut, oft mit grippeähnlichen

Beschwerden. Die für die COP pathognomonischen Veränderungen können bei einer bereits vorgeschädigten Lunge (Pneumonie, IPF, EAA), bei Systemerkrankungen (Kollagenosen, Vaskulitiden) oder isoliert auftreten. In den meisten Fällen ist eine COP durch den Einsatz von oralen Glukokortikoiden heilbar (American Thoracic Society/European Respiratory Society 2013) (Günther 2012) (King 2005).

## **1.5 Familiäre Form**

### **1.5.1 Definition der familiären Form**

Die familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie (f-IIP) umfasst formal alle Unterformen der IIP. Bei der f-IIP scheint die IPF allerdings den mit Abstand größten Anteil auszumachen. Über 80 % aller f-IIP-Patienten haben die Diagnose IPF. Etwa 10% der f-IIP Patienten erhalten die Diagnose NSIP. Die restlichen 10% sind entweder unklassifizierbar oder teilen sich auf die restlichen IIP-Entitäten auf (Steele et al. 2005) (Fernandez et al. 2012) (van Moorsel et al. 2010).

In der Literatur gibt es keine einheitliche Definition der familiären Form. Prinzipiell sollte zwischen der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie (f-IIP) und der enger gefassten familiären idiopathischen pulmonalen Fibrose (f-IPF) differenziert werden. Bei der f-IPF sind alle Betroffenen ausschließlich an IPF und keiner weiteren IIP erkrankt. Als Quasisynonym für die f-IIP wird oft der Begriff "familiäre pulmonale Fibrose" benutzt.

Der erforderliche Grad der Verwandtschaft für die Diagnose "familiär" reicht in der Literatur von 3. Grades (Steele et al. 2005) über mindestens 2. Grades (Fernandez et al. 2012) bis hin zu einer erforderlichen Verwandtschaft 1. Grades (Talbert und Schwartz 1993) (van Moorsel et al. 2010) (García-Sancho et al. 2011). Andere Autoren wiederum umschreiben den Grad der Verwandtschaft mit "aus derselben Primärfamilie" (Raghu et al. 2011) oder "aus derselben biologischen Familie" stammend (Lee et al. 2005) (Ravaglia C. 2014) (Loyd 2003).

### **1.5.2 Epidemiologie und klinische Erkenntnisse**

Die Angabe zur relativen Häufigkeit der f-IPF schwanken zwischen 0,5 % bis 3,7 % aller IPF-Patienten (Marshall et al. 2000) (Hodgson et al. 2002). Eine f-IIP scheint bei 10 % bis 19,5 % aller IIP-Fälle vorzuliegen (van Moorsel et al. 2010) (Loyd 2003).

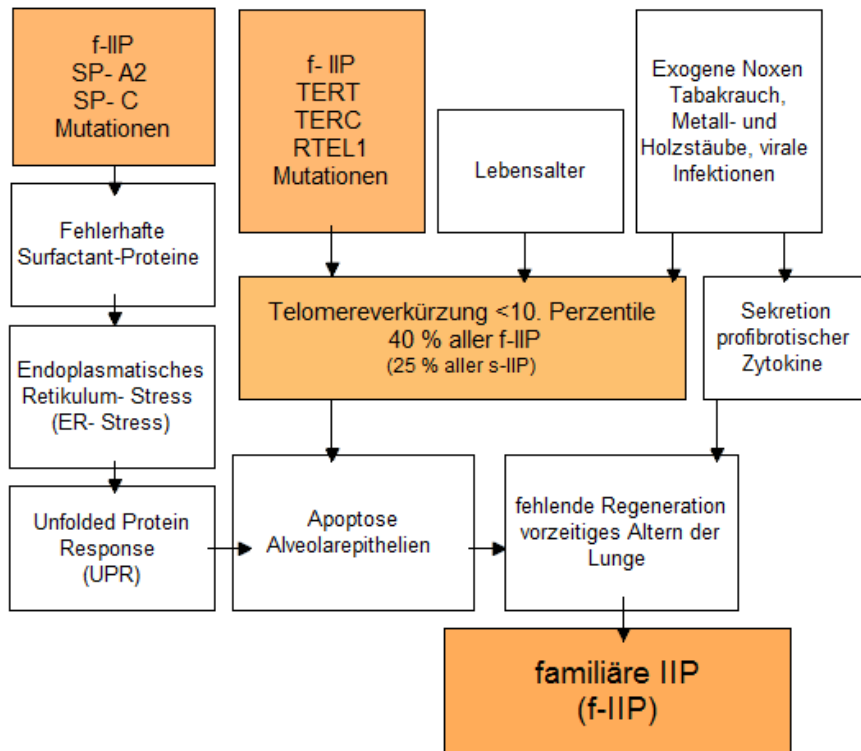
Studien konnten bisher keinen signifikanten Unterschied zwischen der familiären Form und Patienten ohne familiäre Häufung beobachten. Einzige Ausnahme ist wahrscheinlich ein früheres Erkrankungsalter bei den familiären Fällen (Ravaglia C. 2014) (Lee et al. 2005) (Hodgson et al. 2002) (Marshall et al. 2000). Das mittlere Erstdiagnosealter der sporadischen Form der IPF wird mit 66–68 Jahren angegeben (Garcia 2011)

(ATS, ERS 2000). Wohingegen in der Literatur durchweg ein niedrigeres Erstdiagnosealter der f-IPF (55–62 Jahre) postuliert wird (Garcia 2011) (Marshall et al. 2000) (Hodgson et al. 2002) (Lee et al. 2005). Das Alter bei Erstdiagnose bei f-IIP liegt bei 66,6 Jahren (Steele et al. 2005).

### 1.5.3 Pathophysiologie und Genetik

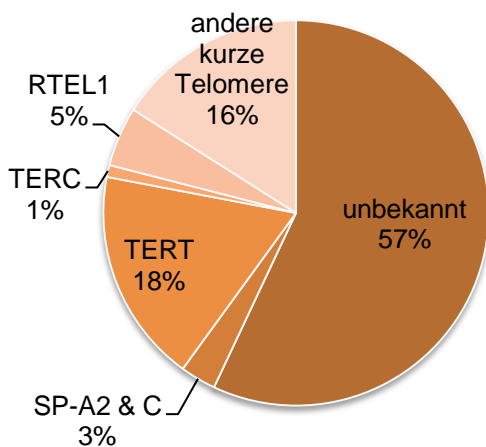
Die Pathophysiologie der idiopathischen interstitiellen Pneumonien ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird ein Zusammenspiel aus exogenen Faktoren (Tabakrauch, Holz- und Metallstäube, Herpesinfektionen) und genetischen Mutationen (Behr 2015) (Kropski et al. 2015) **(siehe Abbildung 3)**. Bisher können rund ein Viertel der familiären IIP-Fälle durch bekannte Mutationen erklärt werden (Garcia 2011) **(siehe Abbildung 4)**. Eine zentrale Rolle scheint die Länge der Telomere zu spielen. Bei 40 % aller familiären IIP-Patienten wurde eine Telomereverkürzung unterhalb der 10. Perzentile festgestellt (Cronkhite et al. 2008).

Die Telomerase ist ein Enzym, welches die fortschreitende Verkürzung der Chromosomenenden (= Telomere) bei jeder Zellteilung verhindert. Nur Zellen mit Proliferationspotenzial (z.B. Alveolarepithelzellen Typ 2) besitzen dieses Enzym. Mit zunehmenden Alter nimmt die Expression der Telomerase ab und die Chromosomen werden stetig kürzer. Der Proteinanteil der Telomerase wird durch das TERT-Gen (TERT= telomerase reverse transcriptase) kodiert, der RNA-Anteil durch das TERC-Gen (TERC= telomerase RNA component) und eine Regulatorkomponente durch das RTEL1-Gen (RTEL1= regulator of telomere elongation helicase 1). Mutationen in diesen Genen führen im Zusammenspiel mit hohem Lebensalter und exogenen Noxen zu einer Verkürzung der Telomere. Als Folge gehen die Alveolarepithelzellen der Lunge verfrüht in die Apoptose. Parallel dazu führen exogene Noxen (z.B. Tabakrauch) zu einer vermehrten Ausschüttung von profibrotischen Zytokinen. Diese beiden Mechanismen schwächen die Regenerationskapazität der Lunge und es kommt zur einer verstärkten Alterung des Lungenparenchyms (Garcia 2011) (Cogan et al. 2015) (Lawson et al. 2011) (Renzoni et al. 2014). Weitere Suszeptibilitätsgene sind kodierende Gene für die Surfactant Proteine C und A2. Mutationen führen zu fehlerhaften Proteinen, die sich im Endoplasmatischen Retikulum (ER) akkumulieren und dort zu Stress führen. Als Reaktion auf diesen ER-Stress kommt es zur ungefalteten Proteinantwort (unfolded protein response= UPR), welche zum Schutz der Zelle die Translation zunächst unterdrückt. Bleibt der ER-Stress bestehen, führt die UPR in die Apoptose. Die seltenere Surfactant Protein A2-Mutationen scheint neben der Lungenfibrose auch Bronchialkarzinome zu begünstigen (Wang et al. 2009) (Lawson et al. 2004) (Lawson et al. 2011) (Thomas et al. 2002) (Renzoni et al. 2014).



**Abbildung 3: Modell der Pathogenese der IIP**

TERT= telomerase reverse transcriptase, TERC= telomerase RNA component, RTEL1= regulator of telomere elongation helicase 1, SP-A2= Surfactant Protein A2, SP-C= Surfactant Protein C nach (Behr 2015) (Kropski et al. 2015) (Wang et al. 2009, S. 52) (Cogan et al. 2015) (Cronkhite et al. 2008) (Alder et al. 2008) (Diaz de Leon et al. 2010) (Talbert und Schwartz 1993) (Stuart et al. 2015) (Lawson et al. 2011) (Lawson et al. 2004) (Thomas et al. 2002) (Renzoni et al. 2014) (Korfei et al. 2008) (Wang et al. 2009) (Garcia 2011)



**Abbildung 4: Mutationen bei familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonien**

TERT= telomerase reverse transcriptase, TERC= telomerase RNA component, RTEL1= regulator of telomere elongation helicase 1, SP-A2= Surfactant Protein A2, SP-C= Surfactant Protein C nach (Garcia 2011) (Cogan et al. 2015)

Bei der sporadischen IIP scheinen – im Gegensatz zur familiären Form – Mutationen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Nur bei rund 4 % der Patienten konnte eine Mutation nachgewiesen werden (Garcia 2011). Trotzdem scheint der Pathomechanismus eine gemeinsame Endstrecke zu besitzen: Laut Studien hatten 25 % aller sporadischen Fälle Telomerlängen unterhalb der 10. Perzentile (Cronkhite et al. 2008) (Alder et al. 2008). Ebenfalls sind bei den sporadischen Fällen auch ohne die bekannten Mutationen Marker für ER-Stress und der UPR erhöht (Korfei et al. 2008) (Lawson et al. 2008).

Der Vererbungsmodus der familiären IIP ist bisher nicht hinreichend geklärt. Vermutet wird ein autosomal-dominanter Erbgang mit reduzierter Penetranz (Musk 1986) (Lee et al. 2005). Allerdings kann eine autosomal rezessive Vererbung, komplexere Vererbungsmuster oder eine Heterogenität der Vererbungswege nicht ausgeschlossen werden (Marshall et al. 2000) (Steele et al. 2005) (Garcia 2011) (Lawson et al. 2011) (Talbert und Schwartz 1993).

Weiterhin beschreibt die Arbeitsgruppe um Steele, dass die familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie eine große Heterogenität innerhalb der einzelnen IIP-Entitäten aufweist. Nur etwa die Hälfte der f-IIP-Fälle haben die einheitliche Diagnose IPF. In den anderen Fällen erkrankten die Patienten innerhalb der gleichen Familie an verschiedenen Formen einer IIP (Steele et al. 2005).

## 2 Zielsetzung

Die oben beschriebenen genetischen Studien geben Grund zur Annahme, dass die sporadische und die familiäre Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (f-IIP) einen gemeinsamen Pathomechanismus besitzen. Unterschiedlich ist jedoch die Häufigkeit der krankheitsverursachenden Mutationen, die bei familiären Fällen wesentlich häufiger vorzukommen scheinen. Insbesondere die IPF gehört weiterhin zu einer Erkrankung mit einer sehr schlechten Prognose, sodass für Betroffene und deren verwandte Familienangehörige eine differenzierte Betrachtung äußerst relevant ist. Eindrucksvoll zeigen Stammbäume, wie über mehrere Generationen hinweg Familienmitglieder von einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie betroffen sind.

Die Intention dieser Arbeit ist die Klärung folgender Fragen:

- Wie groß ist die relative Häufigkeit der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonien (f-IIP) im Verhältnis zur sporadischen Form?
- Gibt es klinische Unterschiede zwischen der familiären und der sporadischen Form?
- Ist die familiäre Form der IIP ein prognostisch ungünstiger Faktor?
- Tritt das Phänomen der Antizipation (zunehmender Schweregrad der Erkrankung und/oder die frühere Manifestation bei genetischen Erkrankungsbildern) bei der f-IIP auf?
- Was ist der wahrscheinlichste Vererbungsmodus der f-IIP bei Betrachtung der erhobenen Stammbäume?

### 3 Methodik

#### 3.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv phänotypisierende Daten von IIP-Patienten und deren Angehörigen erhoben, um Unterschiede zwischen definierten Gruppen (familiär versus sporadisch) im Sinne einer explorativen Datenanalyse zu untersuchen. Alle Daten wurden im Rahmen des Europäischen IPF Registers (<http://www.pulmonary-fibrosis.net>) erhoben. Das *eurIPFreg* wurde gegründet, um eine bessere Charakterisierung der verschiedenen Formen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien zu erreichen (Ethikvotum, AZ.: 111/08).

#### 3.2 Patientenauswahl

Ziel war es, möglichst alle IIP erkrankten Patienten mit familiären Hintergrund im Universitätsklinikum Gießen (UKGM) und der Pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen (PWE) zu erfassen. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die während 2007 bis 2013 in den oben genannten Kliniken mit der Diagnose IIP ambulant oder stationär behandelt worden waren und ins *eurIPFreg* aufgenommen wurden (**siehe Abbildung 5**).

Für das Patientenscreening wurden drei verschiedene, komplementäre Methoden kombiniert.

1. Zum einen wurde mithilfe der folgenden ICD-10 Diagnoseschlüssel die klinischen Datenbanken der Fibroseambulanz UKGM und der PWE nach IIP-Patienten durchsucht:
  - J84.0 Alveoläre und parietoalveoläre Krankheitszustände
  - J84.1 Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
  - J84.8 Sonstige näher bezeichnete interstitielle Lungenkrankheiten
  - J84.9 Interstitielle Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet.

Die so identifizierten Patienten wurden anschließend auf eine mögliche familiäre Komponente hin gescreent. Dazu wurde im Arztbrief der IIP-Patienten nach einem Hinweis in der Familienanamnese gesucht. Zusätzlich wurde im routinemäßig genutzten Frankfurter Bogen ("Fragebogen zur Erfassung und Ursachen von Lungen- und Atemwegserkrankungen") der Punkt H ("Familie: 116. Lungenfibrose (Lungenarteriosklerose) bei wem") recherchiert (Kronberger H. et al.).

2. Zusätzlich wurden Ärzte informiert und dazu angehalten IIP-Patienten mit auffälliger Familienanamnese an das Register zu melden.
3. Als dritte Möglichkeit der Identifikation familiärer Fälle wurde das *eurIPFreg* nach Patienten durchsucht, auf die die oben genannten Kriterien (Zeitraum 2007 bis 2013, Standorte UKGM und PWE, Diagnose IIP) zutreffen. Hierbei wurde Punkt 18 des

"Physician's questionnaire BASELINE: Interpretation of patient's history and symptoms, Familial disposition" ausgewertet.

Definition und Evidenzlevel der familiären IIP (*f-IIP*) wurden nach den Vorgaben des Europäischen IPF Registers festgelegt:

- A = Direkter Verwandter leidet oder starb an IPF/NSIP
- B = Direkter Verwandter leidet oder starb an DPLD
- C = Direkter Verwandter leidet oder starb an einer nicht weiter klassifizierten Lungenerkrankung

Als *direkter Verwandter* wurden die genetischen Eltern, Kinder und Vollgeschwister gezählt.

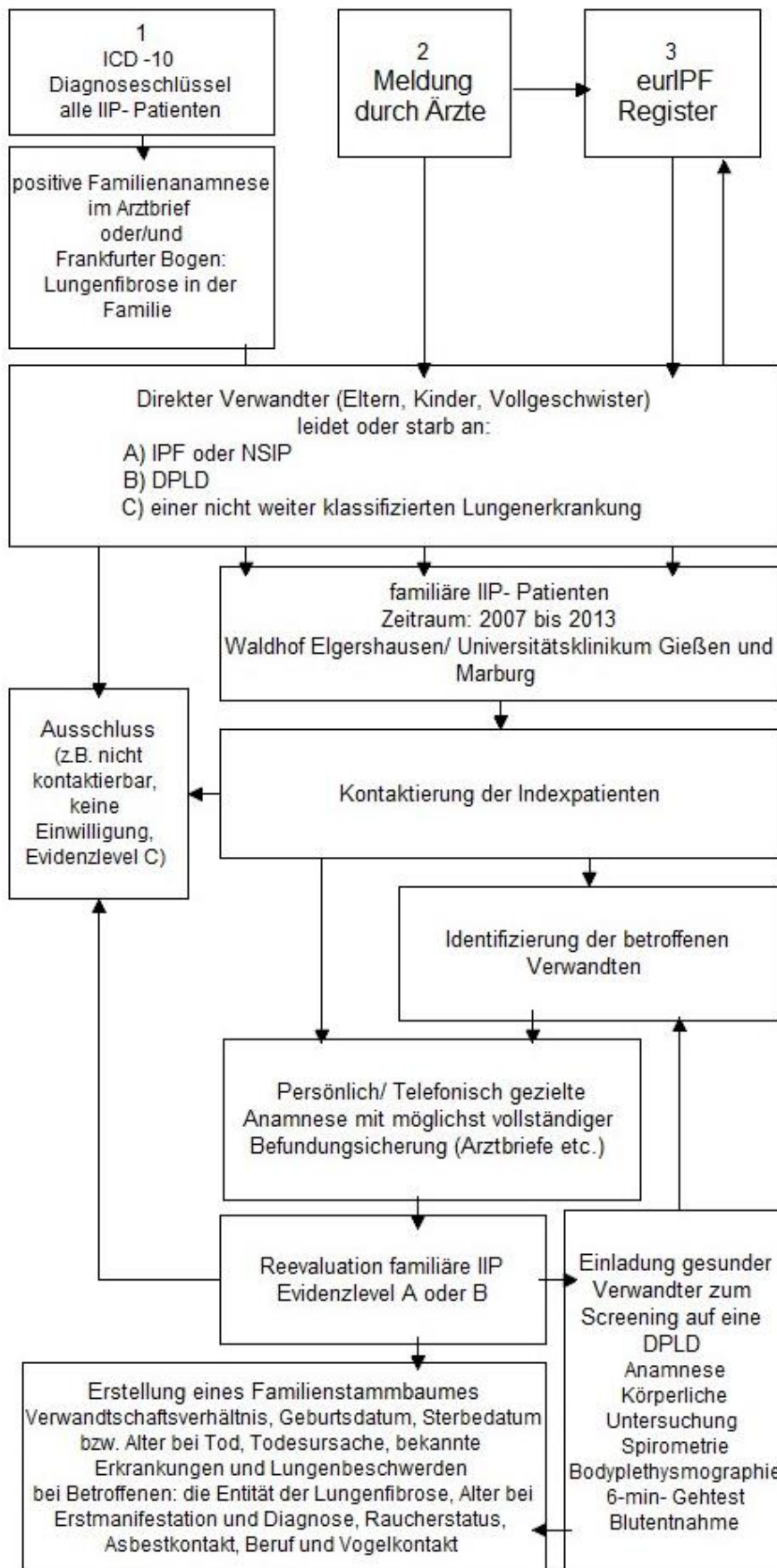
Durch diese Methoden wurden 60 Patienten identifiziert, die sich als erstes Familienmitglied mit der Erkrankung IIP in den erfassten Kliniken vorgestellt hatten. Diese Patienten wurden als "*Indexpatienten*" definiert. Anschließend wurden alle Indexpatienten kontaktiert und, falls nicht sowieso schon erfolgt, nach ausführlicher Aufklärung um Teilnahme am *eurIPFreg* gebeten.

Im Anschluss wurde der jeweilige Indexpatient nach seinen von Lungenfibrose betroffene Verwandten befragt. Diese Personen werden im Verlauf als "*betreffende Verwandte*" bezeichnet. Um die Definition einer familiären IIP zu erfüllen musste mindestens ein Betroffener ein Verwandter ersten Grades (Kind, Mutter, Vater, Bruder oder Schwester) des Indexpatienten sein. Für die vollständige Charakterisierung der Familie wurden auch betroffene Verwandte eines anderen Verwandtschaftsgrades (z.B. Großvater, Tante, Cousin) kontaktiert. Alle betroffenen Verwandten wurden ebenfalls um die Teilnahme an der Studie gebeten und ins *eurIPFreg* aufgenommen. Der Kontakt und die Befragung der Indexpatienten und der betroffenen Verwandten wurden bevorzugt persönlich hergestellt. Dies geschah im Rahmen eines von der Studie unabhängigen stationären Aufenthaltes im UKGM bzw. in der Pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen oder eines ambulanten Termins in der Fibroseambulanz Gießen. War dies nicht möglich, wurden die Patienten telefonisch befragt.

Zur Befundsicherung wurden bei vorliegender Einverständniserklärung alle bestehenden Befunde der Indexpatienten und der betroffenen Verwandten organisiert. Mithilfe dieser Befunde wurde als nächstes das Evidenzlevel der familiären Komponente reevaluiert. Evidenzlevel C führte zum Ausschluss des Indexpatienten.

Zusätzlich wurden alle nicht von einer Lungenfibrose betroffenen Verwandten (= *gesunde Verwandte*) ins Universitätsklinikum Gießen (UKGM) bzw. in die Lungenfachklinik Waldhof Elgershausen eingeladen. Diesen gesunden Verwandten wurde angeboten,

sich im Rahmen dieser Kohortenstudie ärztlich vorzustellen, um nach weiteren Betroffenen innerhalb der Familie zu suchen. Vor Ort wurde eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme, eine Spirometrie mit Bodyplethysmographie und eine Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung durchgeführt. Nicht betroffene Angehörige wurden als gesunde Verwandte ebenfalls in das *eurIPFreg* aufgenommen. Insgesamt wurden 52 gesunde Verwandte aufgenommen, davon haben 26 vollständig alle oben genannten Untersuchungen durchgeführt. Bei einer Person wurde eine frühe Form der IPF diagnostiziert und sie wurde als betroffene Verwandte neuklassifiziert.



**Abbildung 5: Übersicht der Methodik**

eurIPF Register= europäisches IPF-Register, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, NSIP= nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, IIP= idiopathische interstitielle Pneumonie

### 3.3 Patientenausschluss

Kriterien für einen Patientenausschluss waren Minderjährigkeit, keine Kontaktierbarkeit, keine Einverständniserklärung, kein Evidenzlevel A oder B in der familiären Komponente und eine insgesamt wenig fundierte Diagnose (**siehe Tabelle 1**). Insgesamt wurden von den zunächst 60 identifizierten Indexpatienten 32 ausgeschlossen.

| Grund für Ausschluss   | Anzahl<br>n= 60 | Bemerkung                           |
|--|-----------------|-------------------------------------|
| Ablehnung der Studie   | 9               |                                     |
| nicht zurückgemeldet   | 7               |                                     |
| nicht kontaktierbar  | 3               | Tod, keine aktuellen Kontaktdaten   |
| andere Lungenerkrankung als DPLD (entsprechend Evidenzlevel C) | 4               | 2xCOPD, Emphysem, Bronchialkarzinom |
| Adoption des Indexpatienten                                    | 1               |                                     |
| zu wenig Informationen   | 4               |                                     |
| Zu große genetische Entfernung zum Indexpatienten              | 1               |                                     |
| exogen allergische Alveolitis                                  | 1               |                                     |
| postentzündliche Fibrose                                       | 1               |                                     |
| Sarkoidose   | 1               |                                     |
| Gesamt   | 32              |                                     |

**Tabelle 1: Gründe für einen Patientenausschluss**

IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, IIP= idiopathische interstitielle Pneumonie, DPLD= diffuse parenchymale Lungenerkrankung, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

### 3.4 Geeignete Patienten

Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien der Patienten (**siehe 3.3 Patientenausschluss**) blieben 28 geeignete Indexpatienten übrig. Innerhalb dieser 28 Familien wurden einschließlich der Indexpatienten 79 Personen mit einer diffus parenchymalen Lungenerkrankung identifiziert.

### 3.5 Stammbäume

Im Zuge der klinischen Vorstellung oder telefonisch wurde gemeinsam mit den betroffenen Familien ein möglichst ausführlicher Stammbaum entwickelt. Alle Generationen und

Einzelpersonen wurden, soweit von der Familie erinnerlich, in dem jeweiligen Stammbaum berücksichtigt.

Folgende Daten wurden fremdanamnestisch nach Möglichkeit von jeder Einzelperson erhoben: Verwandtschaftsverhältnis, Geburtsdatum, evtl. Sterbedatum bzw. Alter bei Tod, Todesursache, bekannte Erkrankungen und insbesondere "Lungenbeschwerden". Bei Einzelpersonen, die an einer Lungenfibrose (DPLD) leiden bzw. litten oder der anamnestische Verdacht darauf bestand, wurde eine ausführlichere Befragung durchgeführt: Es wurde zusätzlich die Entität der Lungenfibrose, Alter bei Erstmanifestation und -diagnose, Raucherstatus, Asbestkontakt, Beruf sowie Vogelkontakt erfasst. Die Stammbäume wurden mit dem Programm GenoPro 2011, Version 2.5.4.1 erstellt.

### **3.6 Vergleichsgruppe der sporadischen IIP-Patienten**

Die Daten der IIP-Patienten ohne familiären Hintergrund (=sporadische Patienten; s-) stammen ausschließlich aus dem *eurIPFreg*. Hier fand kein persönlicher Kontakt statt.

Berücksichtigt wurden ebenfalls nur Patienten, die während des korrespondierenden Zeitraumes von 2007 bis 2013 die Kliniken UKGM bzw. PWE mit der Diagnose IIP besucht haben, bzw. im Zuge dessen die Diagnose IIP erhielten.

Es wurden folgende Vergleichsgruppen gebildet:

- IPF-Patienten ohne Hinweis auf eine familiäre Häufung einer Lungenfibrose  
= *s-IPF* (n= 147)
- NSIP-Patienten ohne Hinweis auf eine familiäre Häufung einer Lungenfibrose  
= *s-NSIP* (n= 17)
- Unklassifizierbare IIP-Patienten ohne Hinweis auf eine familiäre Häufung einer Lungenfibrose  
= *s-unklassifizierbar* (n= 69)
- COP-Patienten ohne Hinweis auf eine familiäre Häufung einer Lungenfibrose  
= *s-COP* (n= 42)

Minderjährige Patienten wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

### **3.7 Voraussetzungen für den Vergleich der forcierten Vitalkapazität**

Der Vergleich des Verlaufes der forcierten Vitalkapazität (FVC) wurde zwischen den IIP-Indexpatienten und der Gruppe der sporadischen IPF-Patienten durchgeführt. Voraussetzungen waren jeweils mindestens fünf Messwerte der FVC. Dazu zählten keine FVC-Werte, die unter oder nach Therapie mit Pirfenidon oder nach einer Lungentransplantation erhoben wurden. Die erforderlichen Bedingungen erfüllten 21 Indexpatienten und 54 sporadische IPF-Patienten. Der letzte erfasste FVC-Wert entsprach der letzten Messung

vor "lost to follow-up", vor Tod des Patienten, vor Pirfenidoneinnahme oder vor Lungen-  
transplantation.

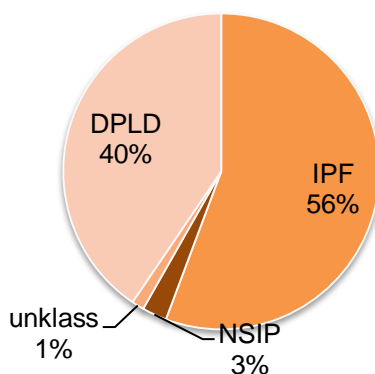
### 3.8 Statistische Auswertung

Für die Auswertung der Daten wurde Microsoft Office Excel 2007 benutzt. Für spezielle Tests wurden die Excel-Dateien in das RStudio (R version 3.1.3 (2015-03-09)) exportiert. Die einzelnen Gruppen waren voneinander unabhängig. Alle quantitativen, stetigen Merkmale wurden auf Normalverteilung hin überprüft. Hierfür wurde der Shapiro-Wilk Test und der Anderson-Darling-Test zur Kontrolle benutzt (*R [shapiro.test(x)] und RStudio[ad.test(x)];  $H_0$ =Merkmal ist Normalverteilt, bei  $p \leq 0,1$  wird  $H_0$  verworfen*). Bei normalverteilten Merkmalen wurde eine Varianzanalyse mittels F-Test durchgeführt (*R [var.test(x1,x2, ratio = 1, alternative = c("two.sided", "less", "greater"))] (Excel[Datenanalyse: Zwei-Stichproben F-Test], mit der Bedingung, dass Varianz 1 > Varianz 2)*). Wenn der kritische F-Wert kleiner als die Prüfgröße F war, wurden die Varianzen als unterschiedlich bewertet. Bei normalverteilten Merkmalen wurde der unabhängige zweiseitige t-Test mit Varianzanpassung durchgeführt. (*R [t.test(x1,x2, paired = FALSE, var.equal = TRUE/FALSE, conf.level = 0.95)] (Excel[t.test(x1, x2, Seitenanzahl, Typ)] Seitenanzahl=2, Typ=2 bei Unabhängigkeit und gleicher Varianz, Typ=3 bei Unabhängigkeit und unterschiedlicher Varianz)*). Wenn die Voraussetzungen des t-Tests nicht erfüllt werden konnten, wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt (*R [wilcox.test(x1,x2, mu=0, alt="two.sided", conf.int=T, conf.level=0.95, paired=F, exact=F, correct=T)]*). Für nominalskalierte Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test und der Fischer-Test (Merkmalsausprägungen <5) benutzt.

Die Auswertung der forcierten Vitalkapazität (FVC) im Verlauf wurde mit Hilfe von R und in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik der Justus-Liebig-Universität Gießen eine Analyse von wiederholten Messungen durchgeführt. Hierfür wurden die R-Pakete nlme (Version 3.1-124), ggplot2 (Version 2.0.0) und die Funktion "lme" für "mixed models" benutzt. Die Darstellung der interpolierten Steigungen wurden zur besseren Anpassung logarithmiert. Der p-Wert für statistische Signifikanz war, falls nicht anders erwähnt, immer  $p \leq 0,05$ .

## 4 Ergebnisse

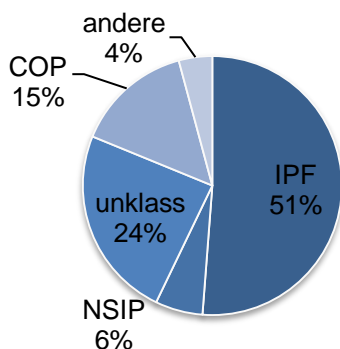
Von den 28 identifizierten Indexpatienten hatten alle die Diagnose IPF (Evidenz: 24-mal definitive, dreimal wahrscheinliche, einmal mögliche). Bei den entdeckten 51 betroffenen Verwandten traten 16-mal die Diagnose IPF, zweimal die Diagnose NSIP, einmal die Diagnose einer unklassifizierbaren IIP und 32-mal die Diagnose einer diffus parenchymalen Lungenerkrankung (inklusive eines CREST-Syndroms, einer Churg-Strauss-Vaskulitis, einer COPD mit nebenbefundlichen bildmorphologischen restriktiven Veränderungen) auf (**siehe Abbildung 6**). Das Evidenzlevel A für familiäre IIP erfüllten 14 Familien. Die restlichen 14 Familien entsprachen dem Evidenzlevel B. Die Verteilung der Diagnosen in der Vergleichsgruppe ist in **Abbildung 7** dargestellt.



**Abbildung 6: Verteilung der Diagnosen der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie (f-IIP)**

Indexpatienten und betroffene Verwandte, n= 79

DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, NSIP= nicht spezifische interstitielle Pneumonie, unklass= unklassifizierbar



**Abbildung 7: Verteilung der Diagnosen der sporadischen idiopathischen interstitiellen Pneumonie, Vergleichsgruppe n=286)**

andere= AIP, RB-ILD, DIP, LIP; IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, NSIP= nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, unklass= unklassifizierbar, COP= kryptogene organisierende Pneumonie

### 4.1 Prävalenz der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie

Die familiäre IIP (n= 28, entsprechend Evidenzlevel A und B) machte in dieser Studie 8,9 % aller IIP-Fälle aus. Die Bezugsgesamtheit waren alle zeitgleich rekrutierten IIP-Patienten (n= 314). Die familiäre IPF (entsprechend Evidenzlevel A mit n= 14) bildete einen Anteil von 8,7 % aller IPF-Fälle (n= 161;147+14) (**siehe Tabelle 2**). 16,0 % aller IPF-Patienten hatten einen Verwandten ersten Grades, welcher ebenfalls an einer interstitiellen Lungenerkrankung litt.

| Evidenz f-IIP<br>Verwandtschaft | familiäre<br>Indexpatienten (n) | sporadische<br>Vergleichspopulation<br>(n) | Anteil der<br>familiären Fälle<br>[%]* |
|---------------------------------|---------------------------------|--|--|
| A                               | 14                              | 147  | 8,70                                   |
| A + B                           | 28                              | 286  | 8,92                                   |
| <b>Evidenz Diagnose IPF:</b>    |                                 |  |  |
| definitive IPF                  | 24                              | 100  | 19,4                                   |
| wahrscheinlich IPF              | 3                               | 3  | k.A.                                   |
| mögliche IPF                    | 1                               | 36   | k.A.                                   |
| keine Angabe                    | 0                               | 8  | k.A.                                   |
| <b>alle IPF</b>                 | <b>28</b>                       | <b>147</b>                                 | <b>16,00</b>                           |

**Tabelle 2: Prävalenzen nach Evidenzgrad 2007–2013 im Einzugsgebiet UKGM/ PWE**

\*bezogen auf die jeweilige Vergleichspopulation; exklusive sporadischen Patienten, die eine doppelte IIP-Diagnose erhalten haben (n= 9); Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Gesamtanzahl (familiäre und sporadische Patienten); IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, f-IIP= familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie, k.A.= keine Angabe

Die Häufigkeit von 10,5 % aller NSIP-Fälle mit familiärer Komponente konnte nur in Zusammenschau der Indexpatienten und der betroffenen Verwandten (n= 2) bestimmt werden (**siehe Tabelle 3**). Das gleiche galt für die der familiären unklassifizierbaren IIP 1,4 % (n= 1). Bezüglich der COP und allen anderen IIP konnte aufgrund der niedrigen Prävalenz keine sinnvolle Angabe zur familiären Häufigkeit gemacht werden.

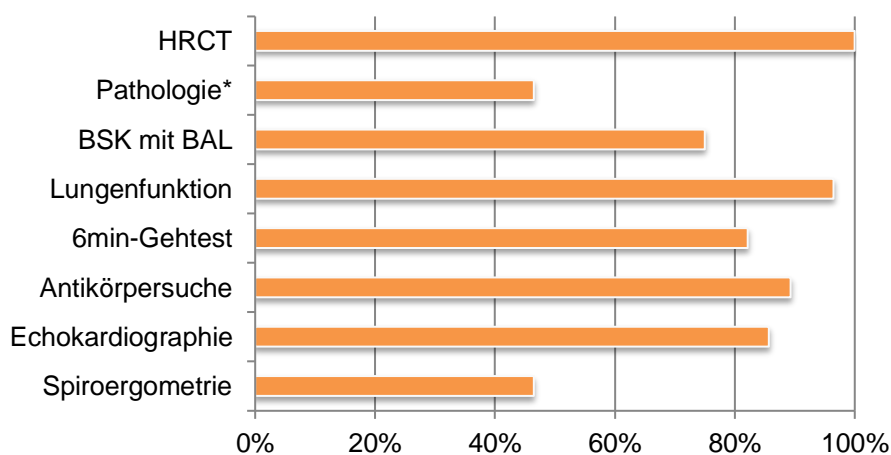
| Prävalenzen            | Indexpatienten und<br>Verwandte mit IIP (n) | sporadische<br>Vergleichspopulation<br>(n) | Anteil der<br>familiären Fälle<br>[%]* |
|------------------------|---|--|--|
| IPF                    | 44  | 147  | 23                                     |
| NSIP                   | 2   | 17   | 10,5                                   |
| unklassifizierbare IIP | 1   | 69   | 1,4                                    |
| COP                    | 0   | 42   | k.A.                                   |
| andere IIP             | 0   | 12   | k.A.                                   |
| alle IIP               | 47  | 286  | 14,1                                   |
| weitere DPLD**         | 32  | k.A.                                       | k.A.                                   |

**Tabelle 3: Prävalenzen NSIP, unklassifizierbare IIP, COP 2007–2013 im Einzugsgebiet UKGM/ PWE**

\*bezogen auf die jeweilige Vergleichspopulation; exklusive sporadischen Patienten, die eine doppelte IIP-Diagnose erhalten haben (n= 9); Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Gesamtanzahl (familiäre und sporadische Patienten); \*\*weitere DPLD= nicht weiter klassifizierte diffus parenchymale Lungenerkrankung und diejenigen, die nicht zu der Untergruppe der IIP gehören; DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, NSIP= nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, COP= kryptogene organisierende Pneumonie, k.A.= keine Angabe, andere IIP= Bronchiolitis mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung, desquamative interstitielle Pneumonie, akute interstitielle Pneumonie, lymphoide interstitielle Pneumonie

## 4.2 Indexpatienten Diagnoseschlüssel

Alle 28 Indexpatienten erhielten zur Diagnosefindung eine hochauflösende Computertomographie (HRCT). In allen Fällen war der radiologische Befund mindestens übereinstimmend mit einer UIP. Insgesamt durchliefen 13 Indexpatienten zur Diagnosesicherung zusätzlich eine ausführliche pathologische Befundung mittels offener Lungenbiopsie oder nach Transplantation mittels Untersuchung des Explantats. Bei 11 Patienten wurde eine videoassistierte thorakoskopische Chirurgie (VATS) zur Probengewinnung durchgeführt. Zwei weitere histologische Proben stammten zum einen von einer Resektion nach Lungentransplantation und zum anderen aus einer post Mortem Lungenanalyse. 21 Indexpatienten erhielten eine Bronchoskopie mit einer bronchoalveolären Lavage, 27 Indexpatienten vollzogen eine Spirometrie mit Bodyplethysmographie, 23 durchliefen einen 6-Minuten-Gehtest mit Blutgasanalyse, 25 Indexpatienten wurden hinsichtlich Autoantikörper untersucht (antinukleäre Antikörper= ANA, extrahierbare nukleäre Antikörper= ENA), 24 erhielten eine Echokardiographie und 13 Indexpatienten eine Spiroergometrie (**siehe Tabelle 4**).



**Tabelle 4: Durchgeführte Diagnostik bei Indexpatienten**

HRCT= hochauflösende Computertomographie; \*berücksichtigt wurden pathologische Befunde aus VATS-Proben, postmortem Analysen und Lungenexplantate im Rahmen einer Lungentransplantation; BSK= Bronchoskopie; BAL= bronchoalveoläre Lavage; Lungenfunktion= Spirometrie und Bodyplethysmographie

Unter Berücksichtigung aller Befunde wurde 24-mal die IPF als definitive Diagnose eingestuft. Bei vier Patienten fehlt für die Einstufung als definitiver Fall eine histologische Sicherung. Bei drei Patienten waren in der HRCT nicht alle Kriterien einer definitiven Diagnose erfüllt. Ein weiterer Patient hatte zwar einen typischen HRCT-Befund, jedoch konnte eine weitere Differentialdiagnose nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Diese vier Patienten lehnten eine Biopsie zur Diagnosesicherung ab. Das Evidenzlevel wurde

daraufhin restriktiv in Zusammenschau aller Befunde innerhalb eines Expertenteams bestimmt (**siehe Tabelle 5**).

Bei den betroffenen Verwandten waren 14 Diagnosen auf einen HRCT-Befund gestützt. Vier weitere Patienten durchliefen sowohl eine HRCT, sowie eine ausführliche pathologische Befundung (VATS-Biopsie oder Autopsie). Zwei Diagnosen begründeten sich auf ärztliche Berichte. Daten von fünf Betroffenen wurden anamnestisch gesammelt. Die restlichen anamnestizierten Betroffenen (n= 26) tauchten ausschließlich in den Stammbäumen auf.

Von den 147 sporadischen IPF-Patienten (Vergleichsgruppe) durchliefen 98 % eine hochauflösende Computertomographie. 33 % der Diagnosen waren zusätzlich histologisch gesichert. Eine Bronchoskopie wurde bei 73 % der Patienten in der Vergleichsgruppe durchgeführt. 99 % wurden spirometrisch und bodyplethysmographisch untersucht, 76 % führten den 6-min-Gehtest durch. Eine Echokardiographie erhielten 63 %.

| Diagnose          | Differential-Diagnosen | HRCT-Kriterien |      |      |      |      | VATS-Histologie | Bronchoalveoläre Lavage |                                 |        | Bronchoskopie |        | Auto-AK ANA-Titer | ENA-Titer                        | Rheumafaktor                     |           |                   |           |
|-------------------|------------------------|----------------|------|------|------|------|-----------------|-------------------------|---------------------------------|--------|---------------|--------|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------|-------------------|-----------|
|                   |                        | 1*             | 2*   | 3*   | 4*   | 4a*  |                 | 4b*                     | Zellen/10 <sup>6</sup> (1000ml) | AM [%] | NG [%]        | EG [%] |                   |                                  |                                  | Lymph [%] | Histologie        | Zytologie |
| 1 definitive IPF  |                        | möglich UIP    | ja   | ja   | ja   | nein | nein            | ja                      | def UIP                         | 38     | 46            | 2      | 14                | chron. unspez. Bronchitis        | Lymphozytär-granuläre Entzündung | <1:80     | negativ           | negativ   |
| 2 definitive IPF  |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    | def UIP                         | 6      | 15            | 5      | 8                 | vereinbar mit UIP                | chron. Bronch. Entzündung        | <1:80     | negativ           | negativ   |
| 3 definitive IPF  | rheuma. Erk.           | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    |                                 | normal | erhöht        | normal | normal            | neutrophile Reaktion             | PAP IV                           | negativ   | positiv (Ullrich) |           |
| 4 definitive IPF  |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | ja              | nein                    |                                 | 3      | 8             | 0      | 6                 |                                  | PAP II negativ                   | <1:80     | negativ           | negativ   |
| 5 definitive IPF  | NSIP                   | möglich UIP    | ja   | ja   | ja   | nein | ja              | nein                    | def UIP                         | normal | erhöht        | erhöht | leicht erhöht     |                                  |                                  | negativ   | negativ           | negativ   |
| 6 definitive IPF  |                        | möglich UIP    | nein | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    | def UIP                         | normal | normal        | 2      | normal            |                                  |                                  | 1:160     | negativ           | negativ   |
| 7 definitive IPF  |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | ja              | nein                    |                                 | 20     | 3             | 15     | 3                 | segt septale Fib                 | PAP II negativ                   | 1:320     | negativ           | negativ   |
| 8 definitive IPF  |                        | möglich UIP    | ja   | ja   | ja   | ja   | ja              | nein                    | def UIP                         | 17,2   | 0             | 3      | 0                 | vereinbar mit UIP                | PAP II negativ                   | 1:80      | negativ           | negativ   |
| 9 definitive IPF  |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | ja              | nein                    |                                 | 26     | 27            | 1      | 5                 |                                  | PAP II negativ                   | negativ   | negativ           | negativ   |
| 10 definitive IPF |                        | möglich UIP    | ja   | nein | ja   | nein | ja              | nein                    | def UIP                         |        |               |        |                   |                                  |                                  | negativ   | negativ           |           |
| 11 definitive IPF |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    | def UIP                         | 4,4    | 8             | 4      | 2                 |                                  | PAP II negativ                   | negativ   | negativ           | negativ   |
| 12 definitive IPF |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | ja              | nein                    | def UIP                         |        |               |        |                   |                                  |                                  | 1:80      | negativ           | negativ   |
| 13 definitive IPF |                        | UIP/NSIP       | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    | def UIP                         | normal | 2             | 2      | 3                 |                                  | PAP II negativ                   | negativ   | negativ           | negativ   |
| 14 definitive IPF |                        | möglich UIP    | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | ja                      | def UIP                         |        |               |        |                   |                                  |                                  | negativ   | negativ           | negativ   |
| 15 definitive IPF | NSIP                   | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | ja                      |                                 | 11,3   | 10            | 1,5    | 7,5               | Fibroze                          | PAP II negativ                   | negativ   | negativ           | negativ   |
| 16 definitive IPF |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    | def UIP                         | 8,4    | 4             | 5,3    | 10                | Fibroze                          | PAP II negativ                   | negativ   | negativ           | negativ   |
| 17 definitive IPF |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    | def UIP                         | 6,4    | 9             | 0      | 3                 | vereinbar mit UIP                | PAP II negativ                   | 1:160     | negativ           | negativ   |
| 18 definitive IPF |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    | def UIP                         | 6,7    | 11            | 7      | 5                 | vereinbar mit UIP                | PAP II negativ                   | negativ   | negativ           | negativ   |
| 19 definitive IPF |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    |                                 |        |               |        |                   |                                  |                                  |           |                   |           |
| 20 definitive IPF |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    | def UIP                         |        |               |        |                   |                                  |                                  | <1:80     | negativ           | negativ   |
| 21 definitive IPF |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    | def UIP                         |        |               |        |                   |                                  |                                  | 1:80      | negativ           | negativ   |
| 22 definitive IPF |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    |                                 | 18,6   | 79            | 4      | 13                | atrophische Bronchitis           | PAP II negativ                   | negativ   | negativ           | negativ   |
| 23 definitive IPF | NSIP, Kollagenose      | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    |                                 | 4,6    | 81            | 1      | 7                 | mäßige neutrophile Reaktion      | keine lymphozytäre Alveolitis    | 1:160     | negativ           | negativ   |
| 24 definitive IPF |                        | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | ja                      |                                 |        |               |        |                   |                                  |                                  | 1:160     | negativ           | negativ   |
| 25 wahrsch. IPF   | rheuma. Erk., MTX      | möglich UIP    | ja   | ja   | nein | nein | ja              | nein                    |                                 | 37     | 2             | 55     | 6                 |                                  | PAP II negativ                   | positiv   | positiv           | positiv   |
| 26 wahrsch. IPF   | mikros. Polyangiitis   | def UIP        | ja   | ja   | ja   | ja   | nein            | nein                    | leicht erhöht                   | normal | leicht erhöht | normal | normal            | neutrophile Reaktion             | PAP II negativ                   | < 1:80    | negativ           | negativ   |
| 27 wahrsch. IPF   |                        | UIP/NSIP       | ja   | ja   | nein | ja   | nein            | nein                    | 7,8                             | 42     | 9             | 0      | 49                | chron. geringe aktive Alveolitis | PAP II negativ                   | negativ   | negativ           | negativ   |
| 28 mögliche IPF   | NSIP                   | UIP/NSIP       | ja   | ja   | nein | ja   | nein            | nein                    | 3                               | 91     | 1             | 1      | 7                 |                                  | PAP II negativ                   | negativ   | negativ           | negativ   |

**Tabelle 5: Diagnoseschlüssel der Indexpatienten**

HRCT=hochauflösende Computertomographie, VATS= video-assistierte thoroskopische Chirurgie, BAL= Bronchoalveoläre Lavage, AM= Alveolarmakrophagen, ANA= antinukleäre Antikörper, def =definitiv, wahrsch.= wahrscheinlich, Granulozyten, EG= eosinophile Granulozyten, Lymph= Lymphozyten, 4a= extrahierbare nukleäre Antikörper, ENA= extrahierbare Antikörper, 4b= definitiv, wahrsch.= wahrscheinlich, rheuma. Erk. = rheumatische Erkrankung, mikros. Polyangiitis= mikroskopische Polyangiitis, MTX= Methotrexat induziert, UIP= usual interstitial pneumonia, 1\* subpleurale und basale Betonung, 2\* retikuläres Muster, 3\* Honigwabemuster, 4\* Keine Merkmale, die gegen UIP sprechen, \*4a Milchglasstrübung, \*4b Knötchen

### 4.3 Vergleich f-IIP Index- mit sporadischen IPF-Patienten

Bei dem Vergleich der 28 f-IIP Indexpatienten (alle besaßen die Diagnose IPF) mit einer IPF-Vergleichsgruppe ohne familiäre Belastung, fiel kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung auf (Männer 61 vs. 79 %). Auch gab es keine Signifikanzen bei bekannten Risikofaktoren; Die familiär erkrankten Patienten rauchten nicht auffällig mehr oder weniger und schienen beruflich und insbesondere bezüglich Asbest keiner anderen Exposition ausgiebig gewesen zu sein. Auffällig war ein signifikant früheres Erstmanifestationsalter (55,4 vs. 63,2 Jahre;  $p \leq 0,001$ ) mit einer großen Spannweite (36–72 Jahre). Ebenfalls war das Alter bei Erstdiagnose bei den familiären IIP-Fällen signifikant geringer (58,3 vs. 65,1 Jahre;  $p \leq 0,001$ ). Mit durchschnittlich 67,0 Jahren verstarben die familiären Indexpatienten früher als die sporadischen Fälle (71,8 Jahre), wobei das Ergebnis nicht signifikant war ( $p \leq 0,059$ ) (siehe Tabelle 6).

| Charakterisierung<br>der Patienten | Indexpatienten fa-<br>miliäre IIP |       |      | sporadische IPF |             | p-wert       |
|------------------------------------|-----------------------------------|-------|------|-----------------|-------------|--------------|
|                                    | f-IIP                             | stabw | n=28 | s-IPF           | stabw n=147 |              |
| <i>Basisdaten</i>                  |                                   |       |      |                 |             |              |
| Männer [%]                         | 61                                |       |      | 79              |             | 0,068        |
| Größe [cm]                         | 170                               | ± 8   |      | 173             | ± 7         | 0,058        |
| Gewicht [kg]                       | 80                                | ± 14  |      | 85              | ± 16        | 0,314        |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ]           | 28                                | ± 5   |      | 28              | ± 6         | 0,630        |
| <i>Risikofaktoren</i>              |                                   |       |      |                 |             |              |
| aktueller Nikotinkonsum [%]        | 0                                 |       |      | 2               |             | 1,000        |
| ehem. Nikotinkonsum [%]            | 64                                |       |      | 73              |             | 0,514        |
| Packyears inkl. Nieraucher         | 14                                | ± 18  |      | 19              | ± 20        | 0,341        |
| aktueller Vogelkontakt [%]         | 14                                |       |      | 14              |             | 1,000        |
| Asbestexposition [%]               | 4                                 |       |      | 18              |             | 0,078        |
| Berufliche Exposition [%]          | 7                                 |       |      | 18              |             | 0,251        |
| <i>Alter/Tod</i>                   |                                   |       |      |                 |             |              |
| Alter bei Manifestation [a]        | 55,4                              | ± 10  |      | 63,2            | ± 11        | <b>0,001</b> |
| Alter bei Erstdiagnose [a]         | 58,3                              | ± 10  |      | 65,1            | ± 10        | <b>0,001</b> |
| Alter bei Tod [a]                  | 67,0                              | ± 8   |      | 71,8            | ± 8         | <b>0,059</b> |
| Tod aufgrund IIP [%]               | 90                                |       |      | 95              |             | 1,000        |

**Tabelle 6: Charakterisierung der f-IIP Index und s-IPF Patienten**

IIP= idiopathische interstitielle Pneumonie, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, stabw= Standardabweichung, BMI= Body-Mass-Index, ehem.= ehemaliger, Packyears (Anzahl der Packungen pro Tag x Raucherjahre), Berufliche Exposition= Beruflicher Kontakt mit potenziell lungenschädlichen Substanzen

Das führende Beschwerdebild bei Krankheitsbeginn war bei der familiären IIP ähnlich wie in der Vergleichsgruppe mit 79 % Dyspnoe. Wesentlich seltener als in der Vergleichsgruppe gaben die f-IIP Patienten Auswurf an (11 vs. 58 %). Bei der körperlichen Untersuchung wurde bei 96 % der familiären Indexpatienten auskultatorisch eine Sklerosiphonie festgestellt. Uhrglasnägel wiesen 74 %, Trommelschlegelfinger 13 % auf (siehe Tabelle 7).

| Anamnese und körperliche Untersuchung       | f-IIP<br>[%] n=28 | s-IPF<br>[%] n=147 | p-wert  |
|---|-------------------|--------------------|---------|
| <i>führendes Beschwerdebild</i>             |                   |                    |         |
| Auswurf                                     | 11                | 58                 | <0,0001 |
| Husten                                      | 54                | 49                 | 0,799   |
| Dyspnoe                                     | 79                | 67                 | 0,307   |
| <i>wesentliche körperliche Untersuchung</i> |                   |                    |         |
| Trommelschlegelfinger                       | 13                | 36                 | 0,091   |
| Uhrglasnägel                                | 74                | k.A.               |         |
| Sklerosiphonie                              | 96                | 95                 | 1       |

**Tabelle 7: Anamnese und körperliche Untersuchung der f-IIP Index und s-IPF Patienten**

f-IIP= familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie, s-IPF= sporadische idiopathische pulmonale Fibrose, k.A.= keine Angabe

Beide Gruppen waren hinsichtlich der wegweisenden Diagnostika (HRCT und Biopsien) ähnlich gut diagnostiziert. Die familiären Indexpatienten erhielten häufiger zusätzlich eine Echokardiographie. Die Häufigkeit der Spiroergometrie wurde in der Vergleichsgruppe nicht erfasst (siehe Tabelle 8).

| durchgeführte Diagnostik | f-IIP<br>[%] n=28 | s-IPF<br>[%] n=147 | p-wert       |
|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------|
| Spiroergometrie          | 46                | k.A.               | -            |
| Echokardiographie        | 86                | 63                 | <b>0,036</b> |
| 6min-Gehtest             | 82                | 76                 | 0,389        |
| Lungenfunktion           | 96                | 99                 | 0,975        |
| BSK mit BAL              | 75                | 73                 | 0,993        |
| Pathologie*              | 46                | 33                 | 0,236        |
| HRCT                     | 100               | 98                 | 1            |

**Tabelle 8: Durchgeführte Diagnostik der f-IIP Index und s-IPF Patienten**

f-IIP= familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie, s-IPF= sporadische idiopathische pulmonale Fibrose, k.A.= keine Angabe, HRCT= hochauflösende Computertomographie, \*berücksichtigt wurden pathologische Befunde aus VATS-Proben, postmortem Analysen und Lungenexplantate im Rahmen einer Lungentransplantation, BSK= Bronchoskopie, BAL= bronchoalveoläre Lavage

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigten die familiären Indexpatienten im Schnitt eine leichte Restriktion (VC [%Soll] 74 %, FVC [%Soll] 75 %). Die sporadische Vergleichsgruppe befand sich im Stadium der mäßigen Restriktion (VC [%Soll] 65 %, FVC [%Soll] 62 %). Dieser Unterschied war sowohl bei der Vitalkapazität ( $p \leq 0,027$ ) als auch bei der forcierten Vitalkapazität ( $p \leq 0,011$ ) signifikant. Im Durchschnitt der f-IIP Indexpatienten lag formal ein reduzierter Transferfaktor mittleren Grades (TLCO/ SB [%Soll] 55 %) vor. Auch hier waren die sporadischen Patienten stärker betroffen (TLCO/ SB [%Soll] 42 %;  $p \leq 0,006$ ). Dazu passend gab es signifikante Unterschiede bei dem Sauerstoffpartialdruck (75 vs. 70 mmHg;  $p \leq 0,015$ ) und bei der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung nach Belastung (96 vs. 86 %;  $p \leq 0,0002$ ) (**siehe Tabelle 9**).

| Funktionelle Untersuchungen bei Erstdiagnose | f-IIP |       | s-IPF |       | p-wert        |
|--|-------|-------|-------|-------|---------------|
|  | n=27  | stabw | n=143 | stabw |               |
| <i>Spirometrie/ Bodyplethysmographie</i>     |       |       |       |       |               |
| VC [%Soll]                                   | 74    | ± 19  | 65    | ± 18  | <b>0,027</b>  |
| FVC [%Soll]                                  | 75    | ± 20  | 62    | ± 19  | <b>0,011</b>  |
| FEV1/ VC [%Soll]                             | 104   | ± 13  | 108   | ± 16  | 0,133         |
| TLC [%Soll]                                  | 73    | ± 21  | 69    | ± 18  | 0,293         |
| RV [%Soll]                                   | 87    | ± 41  | 80    | ± 30  | 0,547         |
| RV/ TLC [%Soll]                              | 97    | ± 26  | 108   | ± 25  | <b>0,026</b>  |
| <i>Gasaustausch</i>                          |       |       |       |       |               |
| TLCO/ SB [%Soll]                             | 55    | ± 20  | 42    | ± 18  | <b>0,006</b>  |
| <i>Blutgasanalyse in Ruhe</i>                |       |       |       |       |               |
| pO <sub>2</sub> [mmHg]                       | 75    | ± 13  | 70    | ± 10  | <b>0,015</b>  |
| O <sub>2</sub> Sättigung [%]                 | 95    | ± 2   | 94    | ± 2   | 0,259         |
| pCO <sub>2</sub> [mmHg]                      | 38    | ± 3   | 39    | ± 6   | 0,262         |
| O <sub>2</sub> Substitution [l/min]          | 0     | ± 0   | 1     | ± 2   | <b>0,030</b>  |
| <i>6min-Gehtest</i>                          |       |       |       |       |               |
| SpO <sub>2</sub> vor Belastung [%]           | 95    | ± 2   | 95    | ± 3   | 0,377         |
| SpO <sub>2</sub> nach Belastung [%]          | 96    | ± 2   | 86    | ± 8   | <b>0,0002</b> |
| pO <sub>2</sub> unter Belastung [mmHg]       | 65    | ± 11  | k.A.  |       |               |
| Wegstrecke [m]                               | 376   | ± 140 | 379   | ± 125 | 0,834         |
| O <sub>2</sub> Substitution [l/min]          | 1     | ± 2   | 4     | ± 3   | <b>0,003</b>  |
| <i>Spiroergometrie</i>                       |       |       |       |       |               |
| VO <sub>2</sub> max [ml/kg/min]              | 23    | ± 16  | k.A.  |       |               |
| Belastungsstufe [Watt]                       | 101   | ± 31  | k.A.  |       |               |
| <i>Echokardiographie</i>                     |       |       |       |       |               |
| PAPsys [mmHg]                                | 32    | ± 13  | 40    | ± 16  | 0,055         |

**Tabelle 9: Funktionelle Untersuchungsergebnisse der f-IIP Index und s-IPF Patienten**

f-IIP= familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie, s-IPF= sporadische idiopathische pulmonale Fibrose, stabw= Standardabweichung, k.A.= keine Angabe, VC= Vitalkapazität, FVC= forcierte Vitalkapazität, FEV1= Einsekundenkapazität, TLC= totale Lungenkapazität, RV= Residualvolumen, TLCO/SB= Transferfaktor in Single Breath Methode, pO<sub>2</sub>= Sauerstoffpartialdruck, pCO<sub>2</sub>= Kohlenstoffdioxidpartialdruck, SpO<sub>2</sub>= pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, VO<sub>2</sub>max= maximale Sauerstoffaufnahme, PAPsys= systolischer Pulmonalarteriendruck

Insgesamt zeigte sich bei der jemals eingesetzten Behandlung der familiären IIP-Indexpatienten ein breiteres Spektrum der Therapeutika. Signifikant häufiger wurden die IIP-Indexpatienten mit Azathioprin, Imatinib und inhalativem Heparin behandelt. N-Acetylcystein wurde bei den familiären Indexpatienten seltener als in der Vergleichsgruppe angewendet (**siehe Tabelle 10**).

| Behandlung            | f-IIP<br>[%] n=28 | s-IPF<br>[%] n=147 | p-wert            |
|-----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Pirfenidon            | 56                | 70                 | 0,208             |
| Bosentan              | 11                | 7                  | 0,428             |
| Kortikosteroide       | 59                | 52                 | 0,654             |
| Azathioprin           | 33                | 15                 | <b>0,043</b>      |
| Cyclophosphamid       | 4                 | 0                  | 0,155             |
| Imatinib              | 19                | 1                  | <b>0,0003</b>     |
| inhalatives Heparin   | 26                | 0                  | <b>&lt;0,0001</b> |
| N-Acetylcystein       | 56                | 79                 | <b>0,019</b>      |
| Lungentransplantation | 15                | 5                  | 0,094             |

**Tabelle 10: Behandlung der f-IIP Index und s-IPF Patienten**

Im Zeitraum der Beobachtung jemals eingesetzte Therapie; f-IIP= familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie, s-IPF= sporadische idiopathische pulmonale Fibrose

Die häufigste Nebendiagnose bei der f-IIP-Patienten war mit 26 % die pulmonale Hypertonie. Bei 19 % der Patienten fand sich eine Pneumonie, die der Lungenfibrose vorausgegangen war. Eine COPD trat bei 11 % der Patienten auf, eine Schlafapnoe und Lungenembolie jeweils bei 7 % und bei 4 % der Patienten bestand gleichzeitig ein Malignom (**siehe Tabelle 11**).

| Nebendiagnosen            | f-IIP<br>[%] n=28 |
|---------------------------|-------------------|
| pulmonale Hypertonie      | 26                |
| vorausgegangene Pneumonie | 19                |
| COPD                      | 11                |
| Schlafapnoe               | 7                 |
| Lungenembolie             | 7                 |
| Malignome                 | 4                 |

**Tabelle 11: Nebendiagnosen der f-IIP Indexpatienten**

f-IIP= familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung

#### **4.4 Vergleich f-IIP Indexpatienten und erkrankte Verwandte mit s-IPF/ s-NSIP/ s-unklassifizierbar/ s-COP**

Es wurden die familiären IIP-Indexpatienten und zusätzlich die an einer Lungenfibrose erkrankten Verwandten (insgesamt n=53) mit jeweils einer sporadischen IIP-Entität (IPF mit n= 147, NSIP mit n= 17, unklassifizierbar mit n= 69, COP mit n= 42) verglichen.

Bei dem Vergleich aller f-IIP Patienten mit der sporadischen IPF-Vergleichsgruppe, fielen signifikante Unterschiede bei dem Anteil der Männer (57 vs. 79 %;  $p \leq 0,003$ ), der Körpergröße (170 vs. 173 cm;  $p \leq 0,021$ ), Asbestexposition (4 vs. 18 %;  $p \leq 0,026$ ), dem Erstmanifestationsalter (57 vs. 63 Jahre;  $p \leq 0,004$ ), dem Erstdiagnosealter (62 vs. 65 Jahre;  $p \leq 0,045$ ) und dem Auswurf als führendes Erstsymptom (6 vs. 58 %;  $p \leq 0,0009$ ) auf. Bei der lungenfunktionellen Untersuchung hatten die f-IIP Patienten verglichen mit s-IPF signifikant bessere Werte (VC [%Soll] 74 vs. 65 %;  $p \leq 0,009$ ) und (FVC [%Soll] 72 vs. 62 %;  $p \leq 0,020$ ) bei normalem FEV1/VC. Der Gasaustausch war bei der f-IIP ebenfalls weniger eingeschränkt (TLCO/SB [%Soll] 55 vs. 42 %;  $p \leq 0,005$ ). Entsprechend verhielt sich auch die Blutgasanalyse ( $pO_2$  in Ruhe 74 vs. 70 mmHg;  $p \leq 0,014$ ). Bei dem  $pCO_2$  gab es keinen Unterschied. Der 6-min-Gehtest zeigte, dass die  $SpO_2$  nach Belastung signifikant unterschiedlich war (96 vs. 86 %;  $p \leq 0,000002$ ).

Verglich man stattdessen die f-IIP Patienten mit der sporadischen NSIP-Vergleichsgruppe (n= 17) fielen signifikante Unterschiede bei dem Auswurf als führendes Erstsymptom (6 vs. 36 %;  $p \leq 0,009$ ) auf. Bei dem 6-min-Gehtest war die  $SpO_2$  nach Belastung signifikant unterschiedlich (96 vs. 85 %;  $p \leq 0,013$ ).

Im nächsten Vergleich aller f-IIP Patienten mit der sporadischen unklassifizierbaren- Vergleichsgruppe (n= 69) war die f-IIP Gruppe weniger häufig der beruflichen Exposition lungenschädlicher Substanzen ausgeliefert (8 vs. 23 %;  $p \leq 0,040$ ). Weiterhin unterschieden sich die Gruppen im führenden Erstsymptom (Auswurf 6 vs. 71 %;  $p \leq 0,00009$ ; Dyspnoe 76 vs. 100 %;  $p \leq 0,001$ ). In der Lungenfunktion hatten beide Gruppen ähnliche Werte, im Gasaustausch waren die f-IIP Patienten weniger eingeschränkt (TLCO/SB [%Soll] 55 vs. 39 %;  $p \leq 0,019$ ). Bei dem 6-min-Gehtest war die  $SpO_2$  nach Belastung signifikant unterschiedlich (96 vs. 91 %;  $p \leq 0,00009$ ).

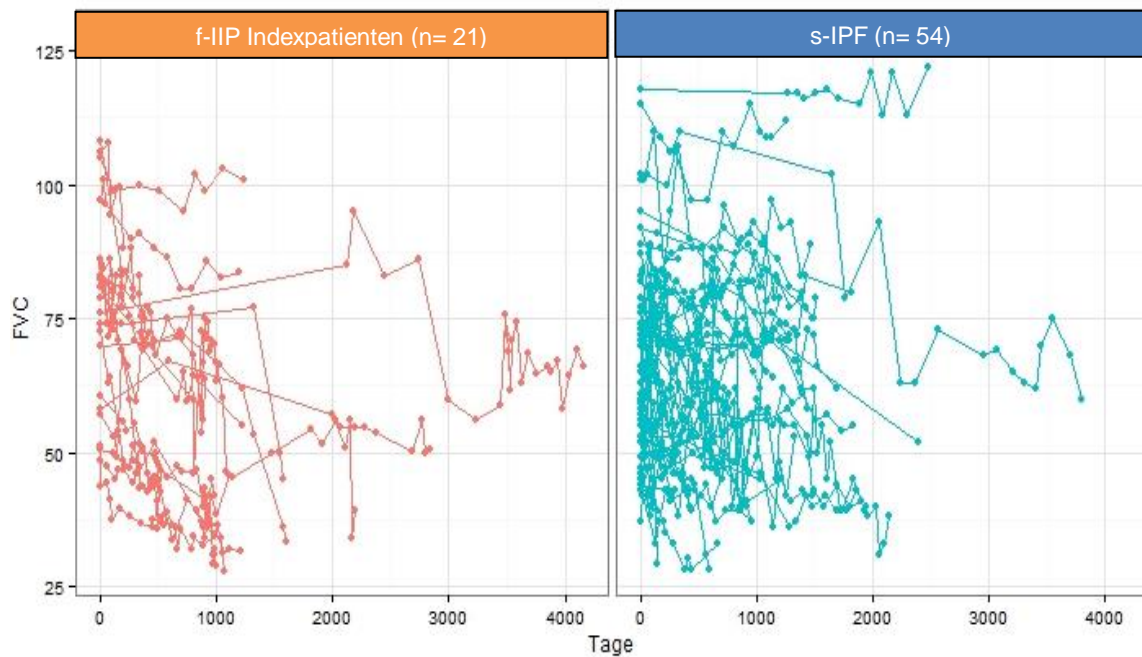
Bei dem Vergleich aller f-IIP Patienten mit der sporadischen COP-Vergleichsgruppe (n=42) rauchte die f-IIP Gruppe aktuell weniger häufig (4 vs. 21 %;  $p \leq 0,026$ ). Weiterhin unterschieden sich die Gruppen im führenden Erstsymptom (Auswurf 6 vs. 34 %;  $p \leq 0,002$ ; Dyspnoe 76 vs. 100 %;  $p \leq 0,033$ ). Sklerosiphonie trat bei der f-IIP Gruppe häufiger auf (93 vs. 40 %;  $p \leq 0,012$ ). In der Lungenfunktion hatten die f-IIP Patienten eine

stärkere Restriktion als die s-COP Patienten (FVC [%Soll] 72 vs. 102 %;  $p \leq 0,017$  und TLC [%Soll] 74 vs. 96 %;  $p \leq 0,016$ ).

#### 4.5 Vergleich der forcierten Vitalkapazität (FVC) von f-IIP Index mit s-IPF Patienten

Bei den familiären Indexpatienten ( $n=21$ ) ergab sich ein prozentualer durchschnittlicher Verlust der forcierten Vitalkapazität (FVC) von 0,028 % pro Tag (95%-CI: 0,018 – 0,039 %). Dies entsprach einem durchschnittlichen Verlust von 4,944 % (95%-CI: 3,150 – 6,705 %) in 6 Monaten. Der durchschnittliche prozentuale Startpunkt der FVC der f-IIP lag bei 73,63 % vom Soll (95%-CI: 65,76 – 82,47 %).

Die sporadische IPF-Vergleichsgruppe ( $n=54$ ) verlor durchschnittlich prozentual pro Tag 0,014 % (95%-CI: 0,009 – 0,019 %) der FVC. Entsprechend war der durchschnittliche Verlust nach 6 Monaten 2,480 % (95%-CI: 1,568 – 3,382 %). Bei der s-IPF betrug der durchschnittliche prozentuale Startwert 65,66 % (95%-CI: 61,22 – 70,41 %) (**siehe Abbildung 8**).

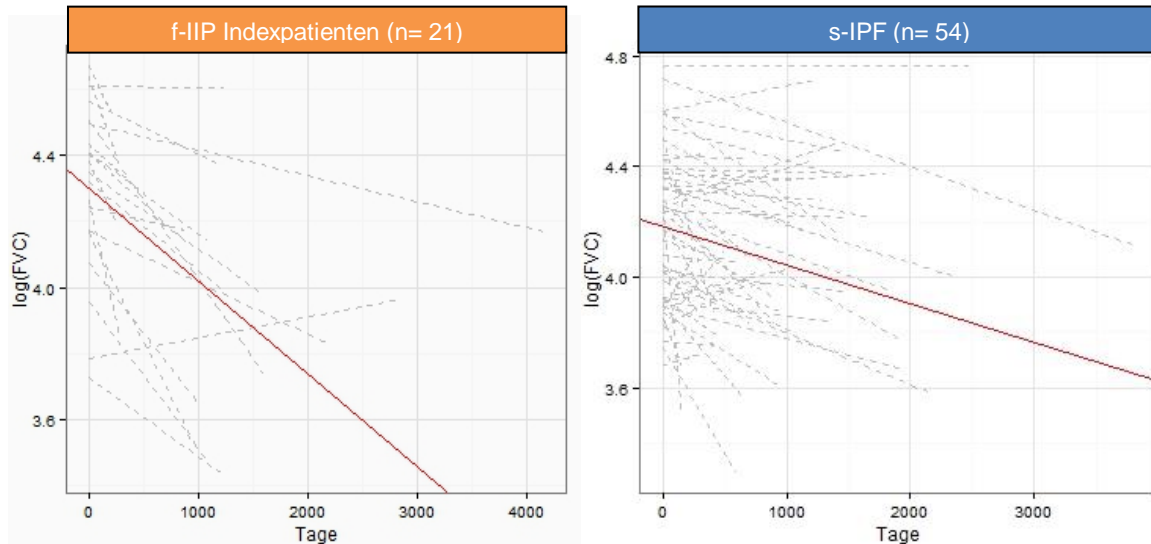


**Abbildung 8: Verlauf der prozentualen forcierten Vitalkapazität (FVC) in Abhängigkeit zur Zeit in Tagen**

links= familiäre Indexpatienten  $n=21$ , rechts= sporadische IPF- Patienten  $n= 54$ , Tag 0 entspricht der ersten Lungenfunktionsuntersuchung, entspricht näherungsweise dem Tag der Erstdiagnose, Mittlerer FVC-Abfall, eine Linie repräsentiert jeweils den FVC Verlauf eines Patienten, die Punkte auf den Linien markieren die Einzelmessungen der FVC

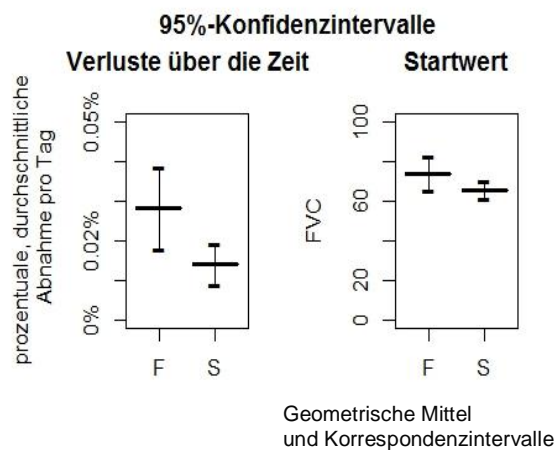
In logarithmischer Darstellung des Verlaufs der prozentualen forcierten Vitalkapazität betrug der Startwert bei den familiären Fällen 4,30 % (95%-CI: 4,19 – 4,41 %). Die durchschnittliche logarithmische Steigung bei den f-IIP Fällen entsprach -0,00028 (95%-CI: -0,00018 – -0,00039).

Im Gegensatz dazu war der logarithmische Startpunkt der FVC bei der sporadischen IPF bei 4,18 % (95%-CI: 4,11 % – 4,25 %). Die interpolierte Steigung der FVC bei s-IPF betrug -0,00014 (95%-CI: -0,00009 – -0,00019) (**siehe Abbildung 9**). Die Konfidenzintervalle der beiden Gruppen überlappen sich geringfügig (**siehe Abbildung 10**).



**Abbildung 9: Logarithmische Darstellung des Verlaufs der prozentualen forcierten Vitalkapazität (FVC) in Abhängigkeit zur Zeit in Tagen**

Rote Linie: Interpolierter mittlerer prozentualer FVC-Abfall aller Patienten. graue gestrichelte Linie= Interpolierter mittlerer prozentualer FVC-Abfall eines Patienten, Links: familiäre Indexpatienten n=21, rechts= sporadische IPF-Patienten n= 54, Tag 0 entspricht der ersten Lungenfunktionsuntersuchung, entspricht näherungsweise dem Tag der Erstdiagnose



**Abbildung 10: Grafische Darstellung der Konfidenzintervalle**

F= familiäre IIP-Indexpatienten, S= sporadische IPF-Patienten, FVC= forcierte Vitalkapazität

## 4.6 Familienstammbäume

### 4.6.1 Betrachtung der Stammbäume

Innerhalb der 28 Familien wurden 79 DPLD-Betroffene inklusive der Indexpatienten entdeckt (44 IPF, zwei NSIP, eine unklassifizierbare IIP, 32 DPLD). 100 % der Indexpatienten waren an IPF erkrankt. 55,7 % aller Betroffenen haben die Diagnose IPF. Bei 14 Familien waren zwei Mitglieder betroffen, bei weiteren sieben Familien gab es drei Betroffene, bei sechs Familien gab es vier Betroffene und bei einer Familie gab es sechs von DPLD-Betroffene (**siehe Tabelle 12**).

| Übersicht der Familien |       |              |   |              |           |              |              |                   |                 |
|------------------------|-------|--------------|---|--------------|-----------|--------------|--------------|-------------------|-----------------|
| Nr.                    | Level | Indexpatient |   | Verwandter 1 |           | Verwandter 2 |              | Weitere Verwandte |                 |
| 1                      | A     | IPF          | m | IPF          | Bruder    | IPF          | Halbschw.    | DPLD              | Tante (ms)      |
| 2                      | A     | IPF          | m | IPF          | Bruder    |              |              |                   |                 |
| 3                      | A     | IPF          | w | NSIP         | Schwester | DPLD         | Cousin (ms)  |                   |                 |
| 4                      | B     | IPF          | w | unklass      | Sohn      |              |              |                   |                 |
| 5                      | B     | IPF          | m | DPLD         | Vater     | DPLD         | Onkel        | DPLD              | Cousine (vs)    |
| 6                      | B     | IPF          | w | DPLD         | Vater     | DPLD         | Onkel (vs)   | DPLD              | Großm. (vs)     |
| 7                      | A     | IPF          | w | IPF          | Schwester | DPLD         | Mutter       | DPLD              | Bruder          |
| 8                      | A     | IPF          | w | IPF          | Bruder    | DPLD         | Vater        |                   |                 |
| 9                      | A     | IPF          | w | IPF          | Mutter    |              |              |                   |                 |
| 10                     | A     | IPF          | m | IPF          | Schwester | DPLD         | Mutter       |                   |                 |
| 11                     | A     | IPF          | m | IPF          | Schwester |              |              |                   |                 |
| 12                     | A     | IPF          | m | IPF          | Mutter    |              |              |                   |                 |
| 13                     | A     | IPF          | m | IPF          | Bruder    | DPLD         | Cousine (vs) |                   |                 |
| 14                     | A     | IPF          | m | IPF          | Bruder    | DPLD         | Onkel (vs)   | 3xDPLD            | 3xCousin/e (ms) |
| 15                     | A     | IPF          | m | IPF          | Mutter    | IPF          | Tante (ms)   | IPF               | Onkel (ms)      |
| 16                     | A     | IPF          | m | IPF          | Bruder    |              |              |                   |                 |
| 17                     | A     | IPF          | m | NSIP         | Bruder    |              |              |                   |                 |
| 18                     | B     | IPF          | w | DPLD         | Bruder    |              |              |                   |                 |
| 19                     | B     | IPF          | m | DPLD         | Vater     |              |              |                   |                 |
| 20                     | B     | IPF          | w | DPLD         | Mutter    | DPLD         | Onkel (ms)   |                   |                 |
| 21                     | B     | IPF          | w | DPLD         | Vater     |              |              |                   |                 |
| 22                     | B     | IPF          | m | DPLD         | Vater     | IPF          | Tante (ms)   |                   |                 |
| 23                     | B     | IPF          | m | DPLD         | Vater     | DPLD         | Bruder       | DPLD              | Cousin (vs)     |
| 24                     | B     | IPF          | w | DPLD         | Mutter    |              |              |                   |                 |
| 25                     | B     | IPF          | w | DPLD         | Mutter    | DPLD         | Tante (ms)   |                   |                 |
| 26                     | B     | IPF          | m | DPLD         | Bruder    |              |              |                   |                 |
| 27                     | B     | IPF          | m | DPLD         | Bruder    |              |              |                   |                 |
| 28                     | B     | IPF          | m | DPLD         | Vater     |              |              |                   |                 |

**Tabelle 12: Übersicht über die Familien**

Nr. 1–6 als Beispielstammbaum aufgeführt; 7–25 im Anhang, unklass.= unklassifizierbare IIP; vs= väterlicherseits; ms= mütterlicherseits; Halbschw.= Halbschwester; Großm.= Großmutter, w= weiblich, m= männlich, Level= Evidenzlevel der familiären Komponente

Von 25 der 28 Indexpatienten wurde ein Stammbaum angefertigt. Bei vier Stammbäumen (Nr. 5,8,19,23) wurde eine Vater-auf-Sohn-Vererbung beobachtet. In keinem Fall herrschte Konsanguinität. In zwei Stammbäumen schien die Krankheit bei beiden Elternseiten zu existieren (Nr. 14, 22). Dem gegenüber standen 16 Familien (zehnmal Mutter auf Kind Nr. 1,4,7,9,10,12,15,20,24,25 und sechsmal Vater auf Kind Nr. 5,6,8,19,21,23), in denen die Erkrankung nur von einem Elternteil auszugehen schien. Davon waren in einer Familie Kinder der selben Mutter betroffen, welche von unterschiedlichen Vätern stammen (**siehe Beispielstammbaum 1**). In sieben Stammbäumen war nur eine einzige Generation betroffen (dreimal ausschließlich Brüder Nr. 2,16,17; viermal gemischte Geschlechter Nr. 3,11,13,18). In zwei Familien wurde die Lungenfibrose mit voller Penetranz weitervererbt, da es keine gesunden Nachkommen gab (Nr.1,7).

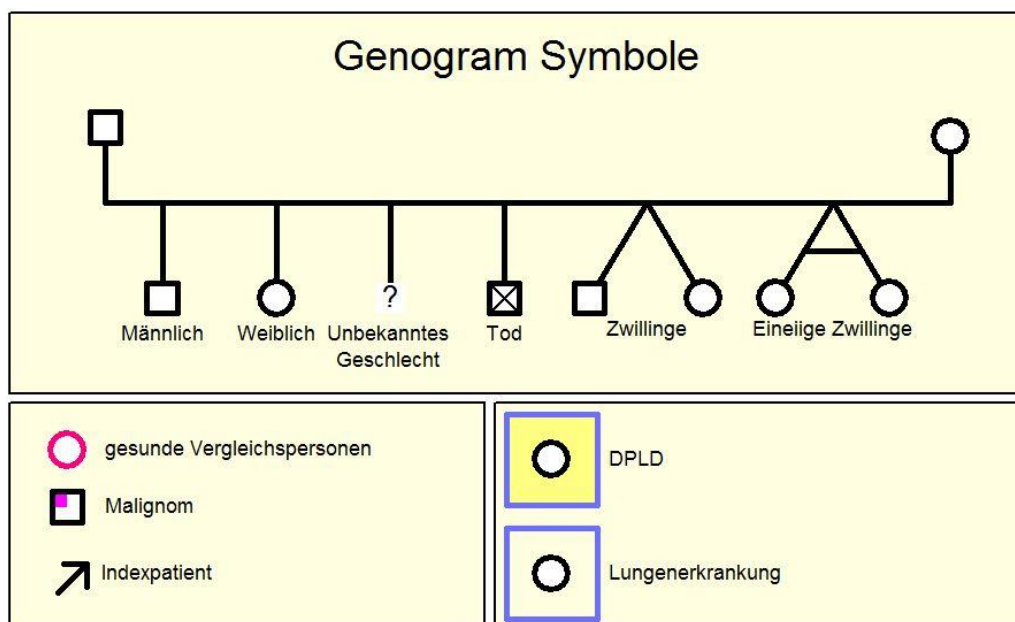
In neun Familien traten Bronchialkarzinome auf (Nr. 2,4,8,9,11,15,18,20,23), davon in einem Fall bei zwei Familienmitgliedern (Onkel und Bruder, Mutter, Mutter, Mutter, Schwester, Vater, Cousin, Onkel, Großmutter des Indexpatienten) (**siehe Beispielstammbaum 2**). Eine generelle Malignomhäufung trat bei zwei Familien (Nr. 15,24) auf. Ungewöhnliche viele Lungen- und Atemwegserkrankungen wurden bei vier Familien (Nr. 3,14,18,20) bemerkt (**siehe Beispielstammbaum 3**). Bei sechs Stammbäumen (Nr. 4,10,11,12,16,20) wurde ein junges Erstdiagnosealter festgestellt (32,38,39,48,50 respektive 50 Jahre) (**siehe Beispielstammbaum 4**). Bei einem Stammbaum fiel auf, dass alle vier DPLD-Betroffenen innerhalb kürzester Zeit an einer akuten sich einander sehr ähnelnden Verschlechterung ihrer Lungenfibrose verstarben (**siehe Beispielstammbaum 5**). Weiterhin war in fünf Stammbäumen aufgefallen, dass die jüngere Generation deutlich über ein Jahrzehnt früher erkrankt als die Generation der Eltern (Nr. 6,8,12,21,25) (**siehe Beispielstammbaum 6**). Eine weitere Familie (Nr. 15) litt gehäuft unter einer APC-Resistenz mit folglich auftretenden Lungenembolien und zusätzlich einer Leukämie- und Plasmozytomhäufung.

## 4.6.2 Exemplarische Betrachtung der Stammbäume

### 4.6.2.1 Beispielstammbaum 1

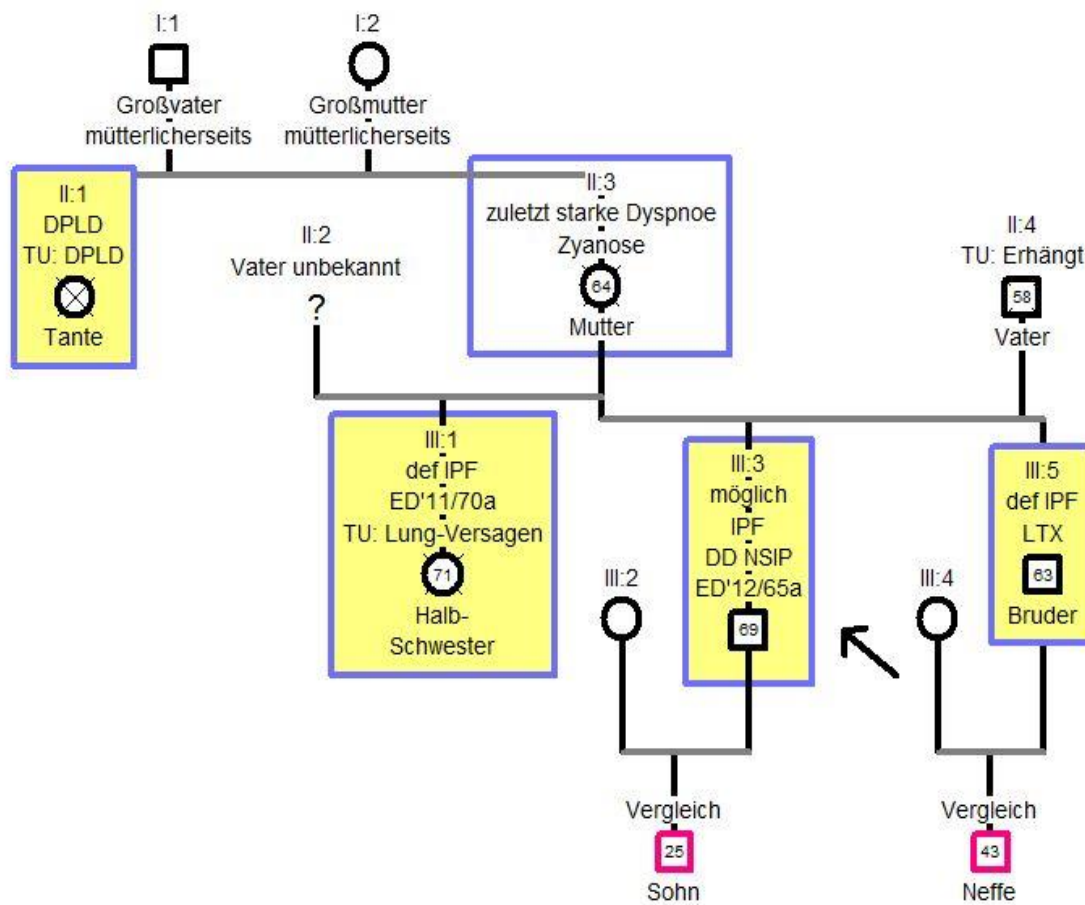
Der Indexpatient (III:3) ist mit einem Pfeil markiert (**Legende siehe Abbildung 11**). Alle Mitglieder, die an einer Lungenfibrose leiden oder litten, sind gelb mit blauem Rand markiert. Individuen, die an einer anderen Lungenerkrankung litten, sind mit einem blauen Rand gekennzeichnet. Familienmitglieder ohne Lungenfibrose, die sich im Rahmen unserer Studie klinisch vorgestellt haben, sind mit einem Rand in magenta markiert (IV:1, IV:2). Die Verwandtschaftsverhältnisse beziehen sich immer auf den Indexpatienten.

Dieser Stammbaum umfasste formal vier Generationen mit 13 Individuen. Es handelte sich hier um das Evidenzlevel A, da der Indexpatient (III:3) mindestens einen direkten Verwandten mit der Diagnose IPF oder NSIP besaß. In dieser Familie erfüllte der Bruder (III:5) diese Bedingung. Die Erkrankung schien mütterlicherseits ihren Ursprung zu haben. Bei der Mutter (II:3) konnte keine diagnostizierte Lungenfibrose nachgewiesen werden. Allerdings litt sie kurz vor ihrem Tod an starker Dyspnoe und Zyanose ohne geraucht zu haben. Die Tante des Indexpatienten litt zu Lebzeiten an einer Lungenfibrose. In der III. Generation waren alle drei Mitglieder von einer IPF betroffen. Der Erbgang sprach sehr für einen autosomal-dominanten, da trotz verschiedener biologischer Väter, alle Kinder betroffen sind (**siehe Abbildung 12**).



**Abbildung 11: Legende der Stammbaumsymbole**

DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, gesunde Vergleichspersonen= Personen, die klinisch vorstellig waren und an keiner interstitiellen Lungenerkrankung leiden; die Zahl in den Symbolen zeigt das Alter bzw. Sterbealter der Individuen an; Verwandtschaftsverhältnisse beziehen sich immer auf den Indexpatienten

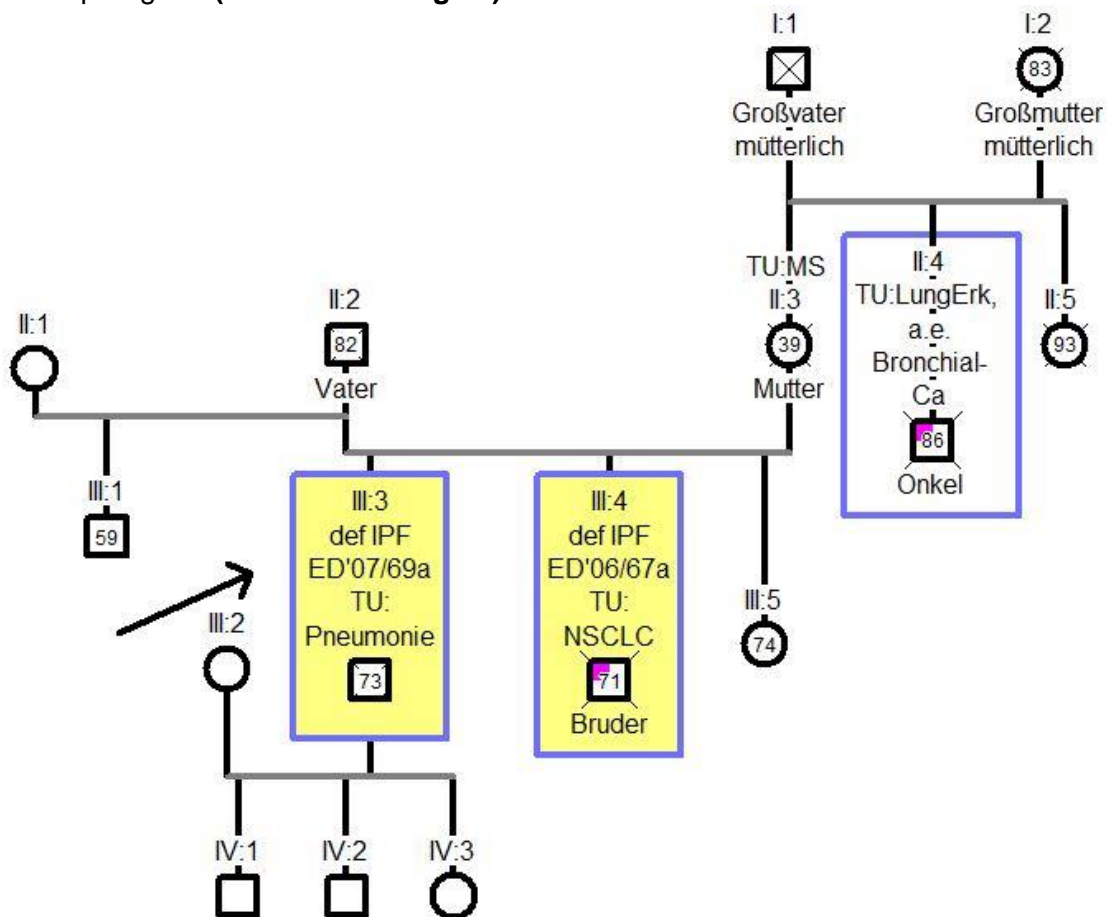


**Abbildung 12: Beispielstammbaum 1**

Generationen (I-IV) mit 13 Mitgliedern, Indexpatient III:3, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, NSIP= nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, TU= Todesursache, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren; Lung-Versagen= Lungen-Versagen, DD= Differentialdiagnose, LTX= Lungentransplantation

#### 4.6.2.2 Beispielstammbaum 2

Der Beispielstammbaum 2 war vier Generationen groß und enthielt 15 Individuen. Familienmitglieder, die an einem Malignom litten, sind mit einem magentafarbenen Kästchen links oben gekennzeichnet (III:4, II:4). Hierbei handelte es sich um das Evidenzlevel A, da der Indexpatient (III:3) mindestens einen direkten Verwandten (III:4) mit der Diagnose IPF oder NSIP besaß. Die Erkrankung betraf nur die Generation III. Der Indexpatient und sein Bruder waren an einer IPF in einem ähnlichen Alter erkrankt (69 und 67 Jahre). Die Schwester (III:5) schien unbetroffen. Der Bruder (III:4) war zusätzlich noch an einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) erkrankt, an dessen Folgen er auch verstarb. Auch bei dem Onkel lag ein Bronchialkarzinom vor (II:4). Die Mutter des Indexpatienten (II:3) verstarb früh an Multipler Sklerose. Da nur eine Generation betroffen war, könnte es sich um einen autosomal rezessiven Erbgang handeln. Auszuschließen war jedoch nicht, dass die Erkrankung nur mütterlicherseits ihren Ursprung hat (**siehe Abbildung 13**).



**Abbildung 13: Beispielstammbaum 2**

Generationen (I-IV) mit 15 Mitgliedern, Indexpatient III:3, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, TU= Todesursache; MS= Multiple Sklerose; LungErk= Lungenerkrankung; a.e.= am ehesten, Bronchial-Ca= Bronchialkarzinom, ED= Erstdiagnose Jahrezahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren; NSCLC= Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

#### 4.6.2.3 Beispielstammbaum 3

Die dokumentierte Familie umfasste sechs Generationen mit 39 Mitgliedern. Die Indexpatientin befand sich auf der Position III:4. Es lag ein Evidenzlevel A vor (Indexpatientin III:4 und Schwester III:5). Betroffen von einer diffus parenchymalen Lungenerkrankung war zusätzlich der Cousin (III:7). Nebenbefundlich war bei ihm eine Sklerosiphonie mit einem radiologischen Korrelat im Sinne einer basalen Zeichnungsvermehrung aufgefallen. Bei der Tochter (IV:2) wurde ebenfalls eine retikuläre Zeichnungsvermehrung festgestellt, ohne dass eine manifeste Lungenfibrose diagnostiziert wurde. Insgesamt litten zehn weitere blutsverwandte Familienmitglieder der Indexpatientin an einer Form einer Lungenerkrankung. Insbesondere Pneumonien in der Kindheit traten auffällig häufig auf (IV:8, V:3, V:4). Da nur eine Generation betroffen war, ist in diesem Beispiel der Vererbungsmodus schwierig zu deuten (**siehe Abbildung 14**).

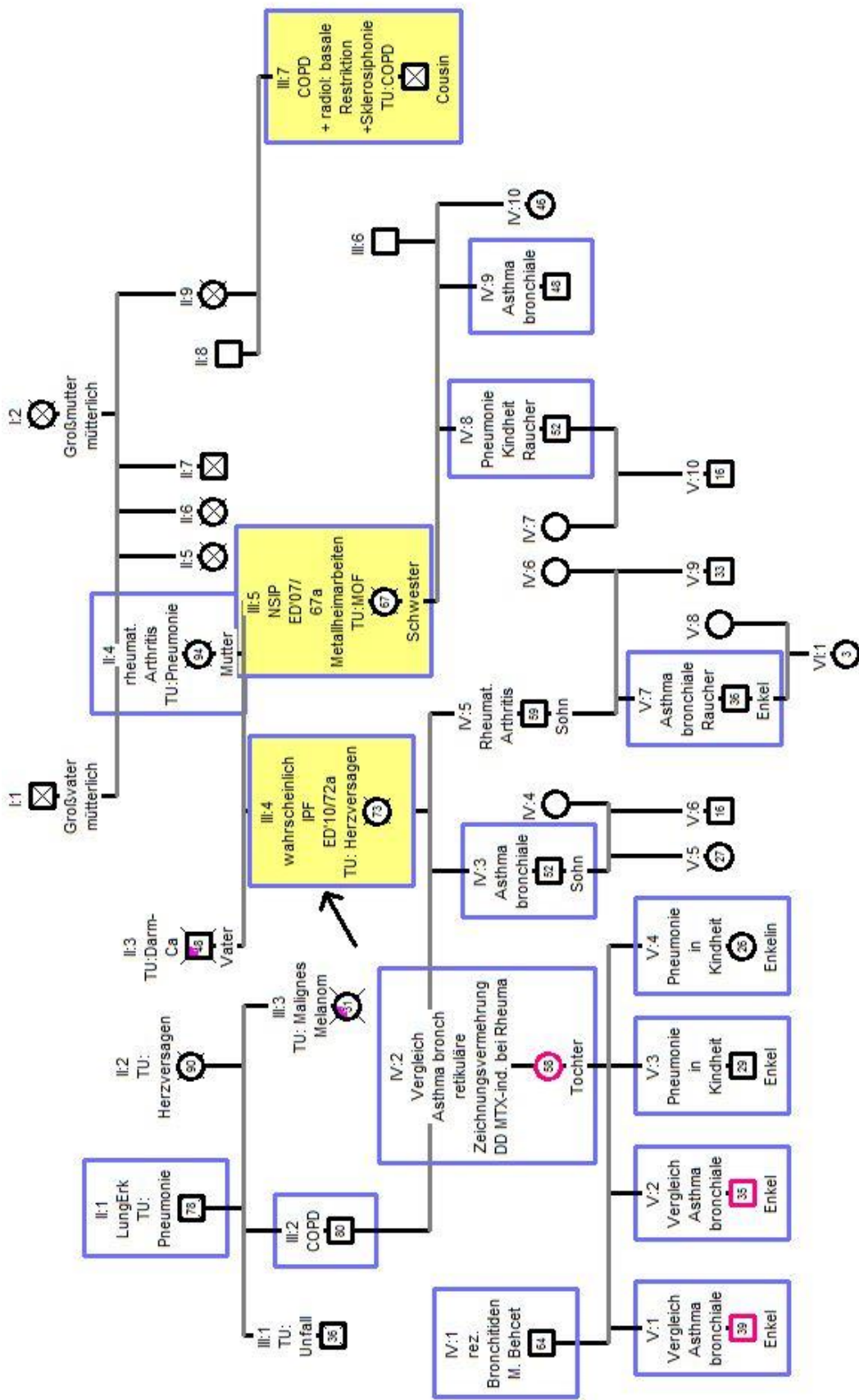


Abbildung 14: Beispielstammbaum 3

Generationen (I-VI) mit 39 Mitgliedern, Indexpatientin III:4, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, NSIP= nicht-spezifische interstielle Pneumonie, LungErk= Lungenerkrankung, TU= Todesursache, Darm-Ca= Dickdarmkarzinom, rheumat. Arthritis= rheumatoide Arthritis, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ED=Ersdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, MOF= Multiorganversagen, radiol.= radiologisch, rez.= rezidivierende, Asthma bronch= Asthma bronchiale, DD= differentialdiagnostisch, MTX-ind.= Methotrexat induziert

#### 4.6.2.4 Beispielstammbaum 4

Die Stammbaumgröße umfasste fünf Generationen mit 25 Familienmitgliedern. Er erfüllte das Evidenzlevel B (III:3 und IV:3). Die Indexpatientin (III:3) war von einer IPF betroffen und ihr Sohn (IV:3) von einer unklassifizierbaren idiopathischen interstitiellen Pneumonie. Die Indexpatientin verstarb im Alter von 61 Jahren an einer Sepsis mit Multiorganversagen. Beide Eltern der Indexpatientin verstarben an einer Lungenerkrankung; der Vater (II:1) im Alter von 91 an einer rasch progredienten Pneumonie und die Mutter (II:2) mit 69 Jahren an einem Bronchialkarzinom. Verwandte berichteten vom Großvater mütterlicherseits (I:3). Er litt ebenfalls an einer Lungenerkrankung, die den ihnen bekannten Symptomen einer Lungenfibrose ähnelten. Er arbeitete im Bergbau und verstarb mit 68 Jahren. Bei der Schwester der Indexpatientin (III:6) konnten zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Hinweise für eine diffus parenchymale Lungenerkrankung entdeckt werden. Die Indexpatientin erhielt mit 41 Jahren die Diagnose IPF; ihr Sohn wurde im Alter von 32 Jahren diagnostiziert. Dies zeigt exemplarisch, dass familiäre IIP Fälle untypisch früh diagnostiziert werden (**siehe Abbildung 15**).

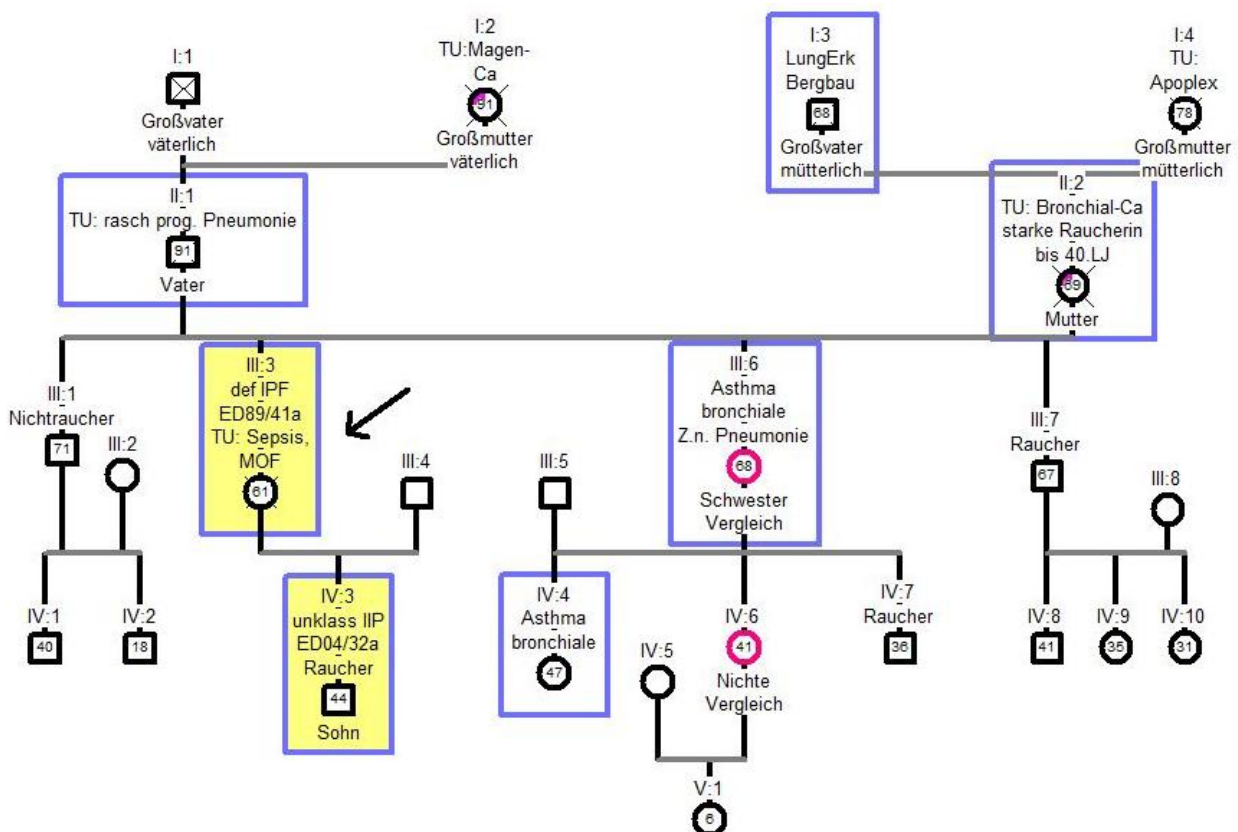
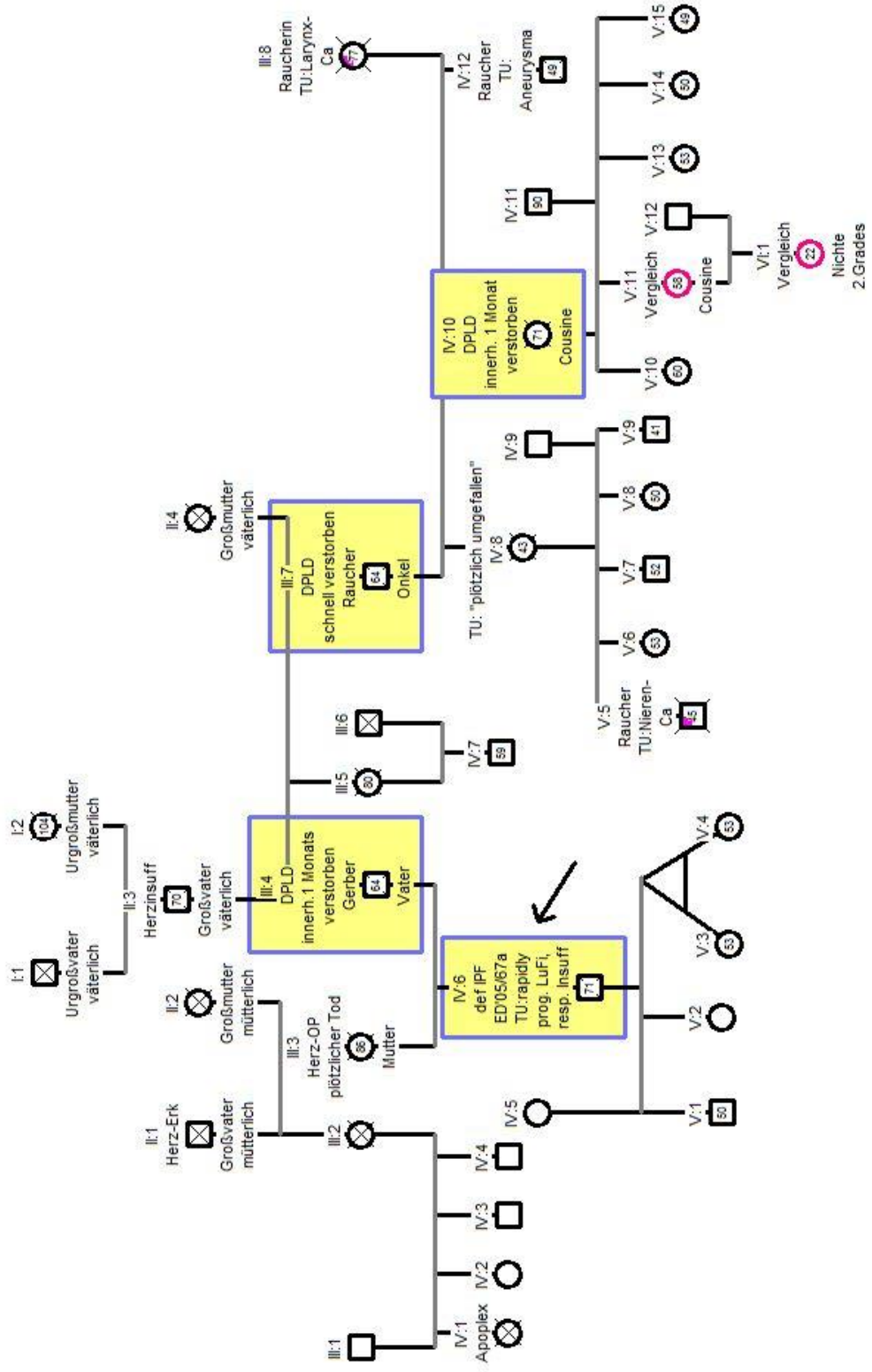


Abbildung 15: Beispielstammbaum 4

Generationen (I-V) mit 25 Mitgliedern, Indexpatientin III:3; IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, unklass IIP= unklassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie, TU= Todesursache, Magen-Ca= Magenkarzinom, LungErk= Lungenerkrankung, prog.= progrediente; Bronchial-Ca= Bronchialkarzinom, LJ= Lebensjahr, ED=Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, MOF= Multiorganversagen

#### 4.6.2.5 Beispielstammbaum 5

Der hier abgebildete Beispielstammbaum Nr. 5 umfasste sechs Generationen mit 42 Familienmitgliedern und erfüllte das Evidenzlevel B (IV:6 und III:4). Bekannt waren innerhalb der Familie vier Mitglieder, die von Lungenfibrose betroffen waren (III:4, III:7, IV:6, IV:10). Der Indexpatient (IV:6) war im Alter von 71 Jahren an einer rasch progredienten Verschlechterung seiner Lungenfibrose mit folgender respiratorischer Insuffizienz verstorben. Auch sein Vater (III:4 im Alter von 64), sein Onkel (III:7 im Alter von 64) und eine Cousine (IV:10 im Alter von 71) waren auf eine ähnliche Art und Weise verstorben. Der Indexpatient hatte keine Geschwister. Die Tante (III:5) war mit 80 Jahren verstorben und hatte zu Lebzeiten keine Lungenfibrose. Weitere Kinder des DPLD-betroffenen Onkels (IV:8, IV:12) sind mit 43 bzw. 49 Jahren früh verstorben, ohne dass sie zu Lebzeiten eine Lungenfibrose entwickelt hätten. Die wahrscheinlichste Vererbung scheint hier eine autosomal dominante Vererbung zu sein, da Vater und Onkel beide das Gen weiterzuvererben scheinen (**siehe Abbildung 16**).



**Abbildung 16: Beispielstammbaum 5**

Generationen (I-VI) mit 42 Mitgliedern, Indexpatient IV:6; def IPF= definitive idiopathische pulmonale Fibrose, Herz-Erk= Herzerkrankung; Herzinsuff= Herzinsuffizienz; OP= Operation; DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung; innerh.= innerhalb; TU= Todesursache; Larynx-Ca= Larynxkarzinom; ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erst-diagnose in Jahren; rapidly prog. LuFi= rasch progrediente Lungenfibrose; resp. Insuff= respiratorische Insuffizienz

#### 4.6.2.6 Beispielstammbaum 6

Der Beispielstammbaum Nr. 6 war fünf Generationen groß und bestand aus 53 Einzelpersonen. Es wurde das Evidenzlevel B erfüllt mit der Indexpatientin (III:5) und ihrem Vater (II:6). Drei Generationen waren von einer Lungenfibrose betroffen (I, II und III). Die Schwester (III:4), die Tochter (IV:9) und zwei Nichten (IV 14 und 15) der Indexpatientin zeigten zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Hinweise auf eine diffus parenchymale Lungenerkrankung. In der ältesten Generation (I) verstarb die Großmutter (I:4) mit 86 Jahren. In der darauffolgenden Generation (II) verstarben der Vater und der Onkel früher als die Großmutter. Der Vater (II:6) wurde mit 79 Jahren diagnostiziert und der Onkel (II:7) mit 67 Jahren. Mit 53 Jahren wurde die Indexpatientin (III:5) damit wesentlich früher diagnostiziert als ihre Vorfahren. Aufgrund der Schwere der Erkrankung hat die Indexpatientin mit 64 Jahren eine Lungentransplantation erhalten. In den Generationen IV und V waren keine Fälle von Lungenfibrosen bekannt. Dieser Stammbaum zeigt beispielhaft das Phänomen der Antizipation. Je jünger die Generation desto früher wurde die Erkrankung diagnostiziert und desto früher verstarben die Mitglieder bzw. werden transplantationspflichtig (**siehe Abbildung 17**).

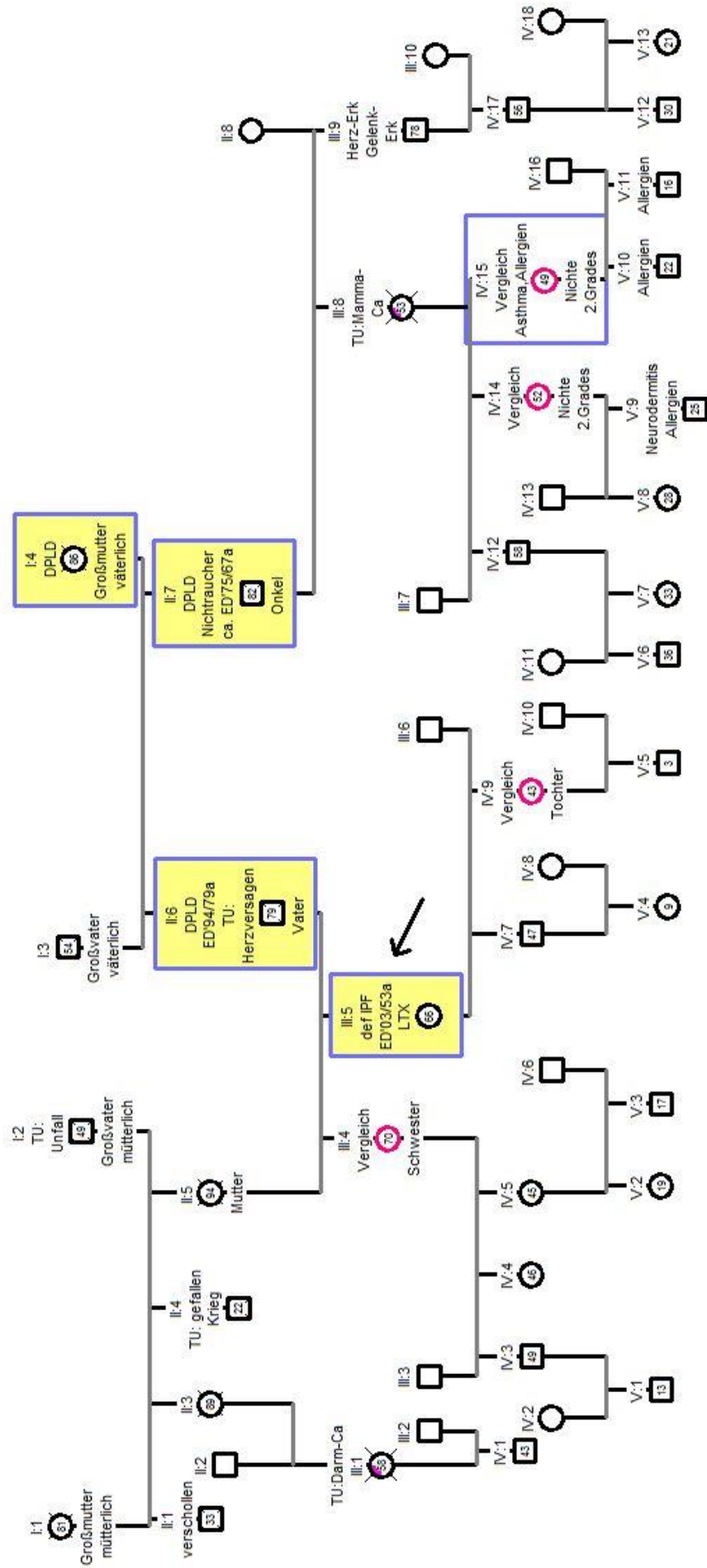


Abbildung 17: Beispielstammbaum 6

Generationen (I-V) mit 53 Mitgliedern, Indexpatientin III:5; def IPF= definitive idiopathische pulmonale Fibrose; DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung; TU= Todesursache; ED=Erstdiagnose Jahresszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren; Darm-Ca= Dickdarmkarzinom; L TX= Lungentransplantation; Mamma-Ca= Mammakarzinom; Herz-Erk= Herz-erkrankung; Gelenk-Erk= Gelenkerkrankung

### 4.6.3 Generationsanalyse

Die jüngste Generation war definiert als diejenige, in der sich das jüngste von DPLD betroffene Mitglied befindet. Entsprechend war die ältere die Elterngeneration und die darüberliegende die Großelterngeneration. Bei der jüngsten Generation waren 49 Mitglieder betroffen (40 %). Das Erstdiagnosealter betrug im Schnitt  $58 \pm 11$  Jahre. Verglichen mit dem Erstdiagnosealter der Elterngeneration stellte sich dieses Ergebnis als signifikant dar (58 vs. 66 Jahre;  $p \leq 0,013$ ). Verstorben waren die Patienten in der jüngsten Generation im Schnitt mit 66 Jahren. Bei der Elterngeneration waren 25 Personen an einer DPLD erkrankt (38 %) und verstarben durchschnittlich mit 71 Jahren. Die Großelterngeneration wurde mit 72 Jahren erstdiagnostiziert und sie verstarben mit 79 Jahren (**siehe Tabelle 13**).

| Tabelle          | Generationen  |             |             | p-wert<br>2./3.G |
|------------------|---------------|-------------|-------------|------------------|
|                  | 1. älteste    | 2. ältere   | 3. jüngste  |                  |
| Betroffene (n)   | 3             | 25          | 49          | 0,915            |
| alle (n)         | k.A.          | 66          | 123         |                  |
| Anteil [%]       | k.A.          | 38          | 40          | <b>0,013</b>     |
| Erstdiagnose [a] | 72 $\pm$ k.A. | 66 $\pm$ 13 | 58 $\pm$ 11 |                  |
| Tod [a]          | 79 $\pm$ 6    | 71 $\pm$ 10 | 66 $\pm$ 9  | 0,131            |
| Männer [%]       | 33            | 48          | 59          | 0,504            |

**Tabelle 13: Generationsanalyse**

Evidenzgrad A 14-mal, Evidenzgrad B 11-mal, p-wert bezieht sich auf die 2. und die 3. Generation; k.A.= keine Angabe; G= Generation

## 5 Diskussion

Im Zuge dieser Arbeit ist es erstmals in Deutschland gelungen, eine mit bisherigen Studien vergleichbar große Gruppe von Patienten mit familiärer IIP detailliert zu charakterisieren. Die Indexpatienten wiesen alle die Diagnose einer idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) auf und hatten mindestens einen direkten Verwandten, der ebenfalls an einer diffus parenchymalen Lungenerkrankung (DPLD) litt. Insgesamt wurden 28 gut diagnostizierte Indexpatienten und 51 betroffene Familienmitglieder identifiziert. Der Anteil der familiären Fälle betrug bei der familiären IIP 8,9 % aller IIP-Fälle (entsprechend Evidenzlevel A+B). Die enger gefasste familiäre IPF machte 8,7 % aller IPF-Fälle aus (entsprechend Evidenzlevel A). In dieser Population wiesen 16 % aller IPF-Patienten einen Verwandten ersten Grades mit einer Lungenfibrose auf. Klinisch präsentierte sich die familiäre Gruppe in einer funktionell milderen Form. Dies könnte durch eine signifikant frühere Diagnosestellung bei bereits bestehendem Krankheitsbewusstsein bedingt sein. Interessanterweise nahm die forcierte Vitalkapazität bei der familiären Form verglichen mit der entsprechenden IPF-Vergleichsgruppe binnen sechs Monaten um das Doppelte ab. Dies passt zu der Beobachtung, dass die familiären IIP-Patienten durchschnittlich ungefähr fünf Jahre früher verstarben. Beim Vergleich der Generationen der Betroffenen fiel auf, dass die jüngste Generation früher diagnostiziert wurde und früher verstarb. Dies scheint ungewöhnlich, da der jüngsten Generation erstmals prognoseverbessernde Therapeutika zugänglich sind, sodass hier eine Antizipation möglich ist. Die Prognose der familiären Fälle erscheint schlechter als die der sporadischen. Bei Betrachtung der Stammbäume ist in dieser Studie ein autosomal-dominanter Erbgang mit variabler Penetranz am wahrscheinlichsten. Eine Koexistenz verschiedener Vererbungsmodi oder komplexere Vererbungsmuster können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

In dieser Studie wurden klinische Daten von IIP-Betroffenen und deren Familien erhoben, um Unterschiede zwischen der familiären und der sporadischen Form zu untersuchen. Im ersten Schritt war das Ziel, möglichst alle an IIP erkrankten Patienten mit familiärem Hintergrund im Universitätsklinikum Gießen (UKGM) und der Pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen (PWE) im Zeitraum von 2007 bis 2013 zu erfassen. Indexpatienten waren definiert als IIP-Erkrankte mit mindestens einem direkten Verwandten (Eltern, Kinder und Vollgeschwister), welcher ebenfalls von einer diffus parenchymalen Lungenerkrankung betroffen war. Weiterhin wurden die Patienten in ein Evidenzlevel A (Verwandter hatte die Diagnose IPF oder NSIP) und in ein Evidenzlevel B (Verwandter hatte die Diagnose einer DPLD) aufgeteilt. Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien der Patienten blieben 28 geeignete Indexpatienten übrig.

Innerhalb dieser 28 Familien wurden einschließlich der Indexpatienten 79 Personen mit einer DPLD identifiziert. 52 Verwandte („gesunde Verwandte“) ohne eine diffus parenchymale Lungenerkrankung wurden im Rahmen dieser Studie ebenfalls untersucht.

Eine Schwierigkeit bei der Einordnung der Patienten ist das Fehlen einer einheitlichen Definition der f-IIP und der f-IPF. Der erforderliche Grad der Verwandtschaft für die Diagnose "familiär" reicht in der Literatur von 3. Grades (Steele et al. 2005) über mindestens 2. Grades (Fernandez et al. 2012) bis hin zu einer erforderlichen Verwandtschaft 1. Grades (Talbert und Schwartz 1993) (van Moorsel et al. 2010) (García-Sancho et al. 2011). Andere Autoren wiederum konkretisierten den Verwandtschaftsgrad nicht (Raghu et al. 2011) (Lee et al. 2005) (Ravaglia C. 2014) (Loyd 2003).

2005 fanden Steele und Kollegen in der bisher größten Studie heraus, dass 45 % der Mitglieder innerhalb derselben Familie an verschiedenen Formen der IIP erkrankten (Steele et al. 2005) (Garcia 2011). Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass es einen gemeinsamen Pathomechanismus aller verschiedenen IIP-Entitäten gibt (Talbert et al. 2014). Dies erschwert eine strikte Trennung von f-IIP und f-IPF. Für den einzelnen Patienten aber ist die klinische Differenzierung der Entitäten von großer Bedeutung, da im Speziellen die IPF verglichen mit dem Rest der IIP-Unterformen eine wesentlich kürzere Überlebenszeit mit sich bringt.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist die Patientenrekrutierung. Bei einem Teil der Patienten herrscht eine große Motivation, an Studien zur IIP mitzuwirken, da insbesondere die Therapieoptionen beschränkt sind. Ein anderer Teil des Patientenkollektivs entscheidet sich gegen die Partizipation, aufgrund eben dieser schlechten Behandlungsmöglichkeiten. Die Kombination einer vererbaren Erkrankung mit einer schlechten Prognose bedeutet eine starke Belastung für die betroffenen Familien. 16 Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie ab oder meldeten sich nicht zurück. Erschwerend kommt hinzu, dass die IPF nach Diagnose innerhalb weniger Jahre zum Tod führt (Behr 2013). Viele Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie bereits verstorben, so dass die Daten bei der älteren Generation lückenhaft bleiben. Auch hinsichtlich der Stammbäume lag oftmals keine schriftlichen Befunde mehr vor, da der Tod der Patienten schon Jahrzehnte zurücklag. Bei 24 DPLD-Erkrankten, die ausschließlich in den Stammbäumen berücksichtigt wurden, konnten nur anamnestische Daten erhoben werden. Trotzdem legt diese Studie einen Grundstein für die Untersuchung weiterer Generationen der betroffenen Familien.

Die Stärken dieser Arbeit liegen zum einen in der Stichprobengröße. Außerdem gibt es bisher keine ähnliche Untersuchung in Deutschland. Die Indexpatienten dieser Studie sind alle genauestens diagnostiziert; alle Patienten durchliefen zur Diagnosefindung mindestens eine hochauflösende Computertomographie.

Die Zahl der nicht erkannten Indexpatienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes (falsch Negative) konnte durch die Verknüpfung der drei Identifizierungs-Methoden maximal gering gehalten werden.

In bisherigen Studien wurden die betroffenen Verwandten oft nur auf der Basis einer Fremdanamnese oder durch Fragebögen diagnostiziert (Loyd 2003) (van Moorsel et al. 2010). Dies stellt sich als ungenügende Evidenz heraus, denn in der vorliegenden Studie gaben fünf Patienten an, dass ein Verwandter an einer Lungenfibrose litt (falsch Positive). Nach Recherche handelte es sich hier allerdings um andere diagnostizierte Lungenerkrankungen (COPD, Bronchialkarzinom, Emphysem). 18 der 25 betroffenen Angehörigen waren mindestens durch eine hochauflösende Computertomographie diagnostiziert worden (inklusive vier Betroffener, die zusätzlich eine VATS/ Autopsie durchliefen). Ein weiterer großer Unterschied zu bisherigen Studien ist, dass neben den Erkrankten auch gesunde Verwandte eingeladen wurden, sich auf eine diffus parenchymale Lungenerkrankung hin untersuchen zu lassen. Insbesondere junge, nah verwandte und Personen, die oft leichte Atemwegsbeschwerden hatten, waren motiviert und meldeten sich. Genau diese gehören zu der Gruppe, die möglicherweise noch unbemerkt an einer frühen Form der Erkrankung leidet, sodass die Zahl der falsch Negativen innerhalb der Familien ebenfalls auf ein Minimum beschränkt werden konnte.

### **5.1 Prävalenz der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie**

Als familiär wurden die IIP-Fälle gewertet, bei denen mindestens ein direkter Verwandter (genetische Mutter/Vater, Kinder, Vollgeschwister) an einer IPF/NSIP (Evidenzlevel A) bzw. an einer DPLD (Evidenzlevel B) litt oder starb. In dieser Studie machten die Evidenzlevel A und B (entsprechend familiäre IIP, n= 28) 8,9 % aller IIP-Fälle aus. Die familiäre IPF (entsprechend Evidenzlevel A, n= 14) machte einen Anteil von 8,7 % aller IPF-Patienten aus.

Die Prävalenz der familiären IIP wurde unter anderem durch Van Moorsel und Kollegen in den Niederlanden untersucht. Sie konnten in zwei Kliniken zwischen 1998 und 2008 22 Familien identifizieren und kamen so auf einen Anteil von 10 % (van Moorsel et al. 2010). Zuvor hatte Loyd kommentiert, dass 9 von 47 Lungenfibrose-Patienten, die im Vanderbilt Lungentransplantationscenter in Nashville eine Spenderlunge erhalten hatten, mindestens einen Verwandten mit einer Lungenfibrose vorweisen konnten.

Daraus ergab sich ein Anteil der familiären Fälle an allen IIP-Fällen von 19,5 % (Loyd 2003). Eine weitere Studie zur familiären IIP wurde von Garcia et al. 2011 publiziert. Sie konnten zwischen 2007 und 2009 20 Familien identifizieren und kamen auf einen Anteil von 20 % aller IPF-Fälle (García-Sancho et al. 2011).

Die Prävalenzen von Garcia und Loyd fielen doppelt so hoch aus wie die in der vorliegenden Arbeit. Dies lässt sich zum einen dadurch erklären, dass die Autoren in fast allen Fällen die familiäre Komponente nur anamnestisch ermittelt hatten. Zum anderen waren beide Studien grundsätzliche Untersuchungen zur familiären IIP. Trotzdem setzten sie den familiären Anteil ins Verhältnis zu IPF-Patienten. In Folge dessen fiel der Anteil größer aus. Van Moorsel et al. hingegen haben – wie in dieser Studie – die familiäre IIP ins Verhältnis zu allen IIP-Patienten gesetzt. Deshalb sind sie mit einer kleineren Stichprobe auf ein ähnliches Ergebnis wie in dieser aktuellen Studie gekommen. Eine weitere Studie zur familiären IIP wurde 2012 durch Fernandez und Kollegen in Neufundland veröffentlicht. 28 Familien konnten sie zwischen 2006 und 2011 rekrutieren und kamen auf 35,9 % familiäre IIP-Fälle. Dieser Anteil ist allerdings nicht auf andere Populationen übertragbar, da sie in dieser isolierten Bevölkerungsgruppe einen Founder-Effekt diskutierten (Fernandez et al. 2012). Der Founder-Effekt beschreibt eine genetische Abweichung in Folge der Isolation einer bestimmten Bevölkerungsgruppe.

Zur familiären IPF (entsprechend Evidenzlevel A) gibt es bisher drei verschiedene Studien. Marshall et al. haben in Großbritannien 21 Familien mit 57 betroffenen Mitgliedern mit familiärer IPF untersucht: Britische Lungenfachärzte wurden gebeten, Familien mit zwei oder mehr IPF-Betroffenen zu melden. Die Autoren errechneten, dass 0,5–2,2 % der IPF-Fälle familiärer Natur seien. Sie diskutierten, dass diese Angabe vermutlich zu niedrig sei, da nicht alle Lungenfachärzte Rückmeldung gegeben hatten (Marshall et al. 2000). Später sammelten Hodgson und Kollegen in Finnland IPF-Fälle. Sie riefen Lungenfachkliniken und Universitätskliniken dazu auf, alle Fälle zu melden (Hodgson et al. 2002). Nach Identifizierung der IPF-Fälle schickten sie den Probanden Fragebögen zu, die eine familiäre Komponente erfassen sollten. Daraufhin kamen sie für alle IPF-Fälle auf einen Prozentanteil von 3,3–3,7 % (n= 17). Sie schätzten die Prävalenz tendenziell noch höher ein, da nur etwa die Hälfte auf den Fragebogen geantwortet hatte. In Italien untersuchte Ravaglia und Kollegen in einer Klinik die familiären IPF-Fälle. Dabei entdeckten sie zwischen 2005 und 2011 27 Familien bei insgesamt 154 IPF-Fällen in dieser Zeit. Rechnerisch ergab dies einen relativen Anteil von 17,5 %. Hierbei war allerdings aufzuführen, dass nur zwei der familiären Patienten ein definitives UIP-Muster in der HRCT besaßen, 13 ein mögliches und 15 Patienten sogar ein mit UIP nicht vereinbares Muster (Ravaglia C. 2014).

Die Arbeitsgruppe um Steele bemerkte 2005, dass innerhalb der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie die IPF mit über 80 % anteilig häufiger vertreten war (Steele et al. 2005). Im Gegensatz dazu ist die IPF bei der sporadischen Form typischerweise mit ca. 55 % vertreten (Günther 2012). In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls ein weit über 80%iger Anteil der IPF an den diagnostizierten familiären IIP-Fällen beobachtet werden (44 von 47 Fällen). Die sporadische Vergleichsgruppe hatte hingegen einen IPF-Anteil von knapp über der Hälfte aller IIP-Fälle. 16 % aller IPF-Diagnosen wiesen einen Verwandten ersten Grades mit einer Lungenfibrose auf. Demnach würde jeder siebte IPF-Patient an einer vererbaren Form einer Lungenfibrose leiden.

Zusammenfassend zeigen die aktuelleren Studien eine hohe Prävalenz der f-IPF und der f-IIP. Möglicherweise war dieser Anteil immer noch eine Unterschätzung, da einige potenziell familiäre Patienten an den Studien nicht teilgenommen haben. Andererseits gab es auch sporadische Patienten, die die Teilnahme am IPF-Register ablehnten. Die IPF nimmt in der familiären Form einen noch höheren Anteil innerhalb der IIP ein. Für eine möglichst exakte Bestimmung der Prävalenz ist es jedoch unbedingt notwendig, dass sich die Fachgesellschaften auf eine einheitliche Definition der familiären Form einigen.

## **5.2 Klinische Unterschiede der familiären und sporadischen Form**

### **5.2.1 Unterschiede zwischen f-IIP Indexpatienten mit sporadischer IPF**

Bei dem Vergleich klinischer Daten von familiären IIP-Indexpatienten (n= 28, alle IPF diagnostiziert) mit sporadischer IPF (n= 147) fallen hochsignifikante Unterschiede bei dem Erstmanifestationsalter auf. Bei den familiären Fällen tauchten die ersten Symptome im Schnitt mit  $55,4 \pm 10$  Jahren auf (s-IPF  $63,2 \pm 11$  Jahre;  $p \leq 0,001$ ). Auch das Alter bei Erstdiagnose war mit  $58,3 \pm 10$  Jahren signifikant jünger (s-IPF  $65,1 \pm 10$  Jahre;  $p \leq 0,001$ ).

Bisherige Studien beschreiben mehrheitlich, dass sich die f-IIP weder klinisch noch histologisch von der sporadischen Form unterscheidet (Garcia 2011) (van Moorsel et al. 2010). Die einzige Ausnahme ist das frühere Erkrankungsalter bei den familiären Fällen. Das mittlere Erstdiagnosealter der sporadischen Form der IPF wird mit 66 bzw. 68 Jahren angegeben [American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) 2000] (Garcia 2011), wohingegen die Literatur mit 54 bis 67 Jahren ein niedrigeres Erstdiagnosealter der f-IIP im Vergleich zur jeweiligen sporadischen Vergleichsgruppe angibt (van Moorsel et al. 2010) (Garcia 2011) (Fernandez et al. 2012) (Steele et al. 2005.).

In der vorliegenden Studie konnte dieses Phänomen auf die Erstmanifestation erweitert werden. Auch das Todesalter erscheint, trotz fehlender Signifikanz, auffällig jünger.

Es fällt zusätzlich auf, dass die familiären Fälle wesentlich seltener Auswurf (11 %) als führendes Erstsymptom angaben als die sporadischen Fälle (58 %). Möglicherweise ist dies dem Umstand geschuldet, dass die f-IIP-Patienten in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert worden waren und der Auswurf als Symptom erst bei Progression dazu stieß. Eine andere Erklärung wäre, dass sporadische Patienten bei einer akuten Verschlechterung erstmals einen Arzt aufgesucht haben, weil die Symptome durch beispielsweise einen zusätzlichen Infekt verstärkt waren. Ein unterschiedlicher Pathomechanismus zwischen den beiden Gruppen kann aber nicht geschlossen werden.

Die familiären IIP-Patienten zeigten insgesamt signifikant stabilere Werte in der Funktionsdiagnostik (VC [%Soll] 74 vs.65;  $p \leq 0,027$ ) (FVC [%Soll] 75 vs.62;  $p \leq 0,011$ ), im Gasaustausch (TLCO/SB [%Soll] 55 vs.42;  $p \leq 0,006$ ) sowie in der Sauerstoffversorgung ( $pO_2$ ,  $SpO_2$  nach Belastung) und benötigten eine geringere Sauerstoffsubstitution. Alle Werte passen zu der These, dass die familiären Fälle in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert wurden.

### **5.2.2 Unterschiede zwischen f-IIP Indexpatienten und erkrankte Verwandte mit s-IPF/ s-NSIP/ s-unklassifizierbar/ s-COP**

Beim Vergleich aller familiären Fälle mit den s-IPF-Patienten zeigte sich, dass der Männeranteil bei der f-IIP deutlich geringer war. Eine Männerdominanz, wie typischerweise bei der s-IPF, war bei den f-IIP Patienten nicht vorhanden (57 vs. 79 %). Das Alter bei Erstdiagnose war in der s-NSIP Gruppe am geringsten. Ähnlich früh wurden die f-IIP Patienten diagnostiziert. Signifikant später als die f-IIP Patienten, mit durchschnittlich 6 Jahren Unterschied, traten erste Symptome bei den s-IPF Patienten auf. Die f-IIP Patienten hatten im Durchschnitt stabilere Werte bei der VC, FVC, beim Gasaustausch und bei der Sauerstoffsättigung nach Belastung im Vergleich zu der s-NSIP- und der s-IPF-Gruppe. Die Gruppe der sporadischen unklassifizierbaren IIP war häufiger der beruflichen Exposition lungenschädigender Substanzen ausgeliefert, verhielt sich aber ähnlich in der Lungenfunktion. Allerdings war der Gasaustausch der Unklassifizierbaren im Schnitt wesentlich eingeschränkter. Die s-COP Gruppe rauchte aktuell mehr und zeigte eine weniger ausgeprägte Restriktion in der Spirometrie als die familiären Fälle.

Einschränkungen dieser Untersuchung entstanden durch die Aufschlüsselung der einzelnen IIP-Entitäten und der daraus resultierenden kleinen Stichprobengrößen der Vergleichsgruppen. Dies betrifft insbesondere die Gruppe der NSIP-Patienten ( $n = 17$ ).

### **5.3 Prognosefaktor der familiären Form: forcierte Vitalkapazität**

Der Verlauf der forcierten Vitalkapazität ist der zuverlässigste Parameter, um den Krankheitsprozess der IPF abzubilden (Latsi et al. 2003) (Flaherty et al. 2003) (Behr et al. 2015) (King et al. 2014). Bei einem FVC-Abfall von 5–10 % innerhalb von 6 Monaten steigt das Risiko, innerhalb eines Jahres zu versterben, auf über das Doppelte. Bereits ein Abfall von 2–6 % der FVC scheint klinische Relevanz zu haben (du Bois et al. 2011) (Ley et al. 2011).

In der vorliegenden Studie wurden 21 Indexpatienten mit mindestens fünf FVC-Messungen mit einer sporadischen Gruppe verglichen. Die FVC-Startpunkte waren bei Erstdiagnose unterschiedlich (f-IIP: 73,63 % vs. s-IPF: 65,66 %). Hochgerechnet auf sechs Monate verlor die f-IIP Gruppe durchschnittlich 5 % (95%-CI: 3,2– 6,7 %). Dies ist doppelt so hoch wie der durchschnittliche Verlust der sporadischen Patienten (2,5 %; 95%-CI: 1,6–3,4 %). Die Konfidenzintervalle beider Ergebnisse überschneiden sich geringfügig, so dass nicht sicher von einem Unterschied ausgegangen werden kann. Trotzdem haben beide Gruppe nach du Bois einen klinisch relevanten Abfall der FVC (du Bois et al. 2011).

Sicherlich ist die größte Limitation dieser Untersuchung die Stichprobengröße. Das Zusammentragen der Daten wurde erschwert durch den schnellen Progress der Erkrankung. Die Patienten erhielten zügig progressionsstabilisierende Medikamente. Nach Gabe dieser Medikamente oder nach Lungentransplantation wurden weitere Messwerte nicht mehr berücksichtigt, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. Andere Patienten verstarben früh, sodass auch hier oft keine ausreichenden Informationen vorhanden waren.

Trotz der relativ kleinen Stichprobengröße scheint die familiäre Gruppe einen prognostisch wesentlich ungünstigeren Verlauf zu durchleben. Weitere Studien mit einer größeren Stichprobe zum Verlauf der FVC wären wünschenswert, um zu beweisen, dass die familiäre Form der IIP einen rascheren Verlauf nimmt.

### **5.4 Antizipation der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie**

Der Anteil der Betroffenen zwischen der jüngsten und der vorherigen Generation scheint in dieser Studie ähnlich zu sein (40 vs. 38 %). Anzumerken ist hier, dass bei der jüngeren Generation vermutlich in Zukunft weitere Betroffene auftauchen werden, da sie das klassische Erkrankungsalter noch nicht erreicht haben. Die Betrachtung der Großeltern-generation ist prinzipiell als schwierig anzusehen, da wenig Daten vorliegen. Der Unterschied im Erstdiagnosealter der verschiedenen Generation war dennoch signifikant (58 vs. 66 Jahre;  $p \leq 0,013$ ). Bei einigen Stammbäumen erkrankt die jüngere Generation deutlich über ein Jahrzehnt früher als die Generation der Eltern. Hierbei muss der

Umstand berücksichtigt werden, dass die jüngere Generation sich der Krankheit bewusst war und so möglicherweise früher einen Arzt aufsucht. Nichtsdestotrotz starb die jüngere Generation tendenziell früher (66 vs. 71,  $p \leq 0,131$ ). Trotz fehlender Signifikanz ist dieser Unterschied von fünf Jahren im Schnitt beträchtlich, da die jüngere Generation im Gegensatz zu den älteren Generationen Zugang zu einer wirksamen Therapie hatte.

Hinweise auf eine Antizipation der f-IIP gaben Chibbar und Kollegen 2010 bei der Analyse einer großen Familie mit vielen Betroffenen. Die älteste Generation wurde mit 50 Jahren diagnostiziert, die danach im Schnitt mit rund 39 und die jüngste mit 32 Jahren (Chibbar et al. 2010). Ravaglia zeigte 2014 einen signifikanten Unterschied des Krankheitsbeginnes zwischen einer jüngeren und einer älteren Generation (58 vs. 74 Jahre) (Ravaglia C. 2014). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte die zunehmende Telomerverkürzung über die Generationen sein (Armanios 2012). Zusammenfassend ist eine Antizipation der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonien anzunehmen. Es bedarf in Zukunft einer weiteren Verfolgung dieses Phänomens.

### **5.5 Vererbung der familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonie**

Bei Betrachtung der Stammbäume in dieser Studie scheint ein autosomal-dominanter Erbgang am wahrscheinlichsten (16 von 25 Stammbäumen). Eindrücklich ist hier ein Stammbaum, bei dem zwei Halbgeschwister betroffen sind, welche eine gemeinsame Mutter haben. Dies macht zumindest in diesem Stammbaum eine autosomal-dominante Erkrankung hoch wahrscheinlich. Allerdings war bei sieben Stammbäumen nur eine Generation betroffen, so dass ein autosomal-rezessiver Erbgang nicht ausgeschlossen werden kann. Möglicherweise koexistieren beide Vererbungsmodi bei verschiedenen betroffenen Genen. Die Penetranz der Vererbung scheint variabel. Auffällig war bei neun Familien die Bronchialkarzinomhäufung. Dieses Phänomen wurde durch Wang und Kollegen mit einer Surfactant-Protein-A2-Mutation in Verbindung gebracht (Wang et al. 2009). Ebenfalls konnte eine ungewöhnliche Häufung von Lungen- und Atemwegserkrankungen bei vier Familien beobachtet werden. Die bekannten Suszeptibilitätsgene führen in der Folge zu einer verschlechterten Regenerationskapazität mit konsekutiv verfrühter Lungenalterung. Dieser Mechanismus könnte andere Lungen- und Atemwegserkrankungen begünstigen. In einem Stammbaum haben sich interessanterweise die akuten Verschlechterungen, die in kürzester Zeit zum Tod führten, bei vier Familienmitgliedern geäußert. Dies unterstreicht die genetische Komponente der Erkrankung. Die Erkrankung scheint sich innerhalb einer Familie in ihrer Dynamik zu ähneln, doch bei der Betrachtung aller Stammbäume erscheint sie wiederum variabel. Erklärbar ist dies durch verschiedene betroffene Gene der jeweiligen Familie.

Andere Autoren vermuten ebenfalls einen autosomal-dominanten Erbgang als wahrscheinlichste Vererbung (Musk 1986) (Lee et al. 2005). Allerdings kann eine autosomal-rezessive Vererbung, komplexere Vererbungsmuster oder eine Heterogenität der Vererbungswege nicht vollständig ausgeschlossen werden (Marshall et al. 2000) (Steele et al. 2005) (Garcia 2011) (Lawson et al. 2011) (Talbert und Schwartz 1993).

## **5.6 Fazit**

Zusammenfassend hat diese Studie 28 Indexpatienten mit familiärer idiopathischen interstitiellen Pneumonie hinsichtlich ihrer klinischen Parameter charakterisiert. Die familiäre Form scheint sich klinisch kaum von der sporadischen Form zu unterscheiden. Eine Ausnahme ist hier das frühere Erkrankungsalter und die Erstmanifestation. Dabei könnte allerdings auch der Umstand zu tragen kommen, dass die familiären Fälle sich der Erkrankung bewusst sind, die Symptome früher bemerken und damit früher vorstellig werden. Andererseits liefern Studien zu den verursachenden Genen Hinweise, dass Mutationen bei familiären Fällen wesentlich häufiger vorkommen. Neben dem signifikant früheren Erkrankungs- und Erstmanifestationsalter liefert die doppelt so schnelle Abnahme der forcierten Vitalkapazität binnen sechs Monaten Hinweise auf eine schlechtere Prognose der familiären Form. Beim Vergleich der Generationen verstirbt die jüngste tendenziell früher und wird signifikant früher erstdiagnostiziert. Insbesondere das frühere Versterben der jüngsten Generation trotz neuem Zugang zu Prognose verbessernden Therapien lässt eine Antizipation der Erkrankung vermuten. Insgesamt bleibt die familiäre IIP eine komplexe, vermutlich multifaktoriell bedingte Erkrankung, welche weitere Aufschlüsselung benötigt.

Um in Zukunft Studien über die familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie bzw. über die idiopathische pulmonale Fibrose sinnvoll vergleichen zu können, ist die Etablierung einer einheitlichen Definition unbedingt notwendig. Eine mögliche Definition ist die in dieser Arbeit ausgewählte: Als familiär sind die IIP-Fälle definiert, die mindestens einen direkten Verwandten ersten Grades (genetische Mutter/Vater, Kinder, Vollgeschwister) haben, welcher an einer IPF/NSIP (Evidenzlevel A) bzw. an einer DPLD (Evidenzlevel B) leidet oder starb.

Bisher sind zwar noch keine genetischen Tests für Angehörige einer betroffenen Familie etabliert. Trotzdem ist die genetische Komponente der idiopathischen interstitiellen Pneumonien durch diese und vorherige Studien nicht mehr zu leugnen. Glaubt man dem "two-hit-model", besteht in diesen betroffenen Familien eine genetische Prädisposition für eine Lungenfibrose. Es benötigt allerdings einen weiteren Faktor wie ein weiteres mutiertes Gen, eine lungenschädigende Substanz (z.B. Tabakkonsum) oder eine andere

Form der Lungenschädigung, sodass es zu der Ausbildung einer Lungenfibrose kommt (Talbert et al. 2014) (Steele et al. 2005). Deswegen ist es für biologische Verwandte von enormer Bedeutung, vermeidbare Risikofaktoren wie Tabakkonsum und andere bekannte lungenschädigende Substanzen zu meiden, um das Krankheitsauftreten zu verzögern oder möglicherweise zu verhindern. Dafür ist eine ausführliche Aufklärung über Risikofaktoren seitens der behandelnden Ärzte nötig. Der Einbezug und ein klinisches Screening der nicht betroffenen Familienmitglieder, vor allem mittels Lungenauskultation und Lungenfunktion, sollte unbedingt angeboten werden. Insbesondere die IPF bleibt selbst bei optimaler Therapie eine Erkrankung mit einer äußerst schlechten Prognose, so dass eine Betreuung der Familie auf den Wunsch der Patienten abgestimmt werden sollte.

## 6 Zusammenfassung

Die idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP) gehört zu den diffus parenchymalen Lungenerkrankungen (DPLD). Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist die häufigste Unterform der IIP und geht mit einer äußerst schlechten Prognose einher. Es wurde eine familiäre Häufung der IIP beobachtet. Ziel dieser Arbeit war es, die familiären Fälle der IIP zu charakterisieren und von der sporadischen Form abzugrenzen.

Zur Auswertung wurden Patienten berücksichtigt, die zwischen 2007 und 2013 im Universitätsklinikum Gießen (UKGM) und in der Pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen mit der Diagnose IIP behandelt worden waren. Über Meldungen durch Ärzte, das eurIPF-Register sowie Datenbanken der o.g. Kliniken wurden die Indexpatienten identifiziert. Die Indexpatienten wurden in ein Evidenzlevel A und B unterteilt. Das Evidenzlevel A entspricht einem IIP-Indexpatienten mit mindestens einem direkten Verwandten (Vollgeschwister, Eltern, Kinder), der an einer IPF oder einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie litt. Das Evidenzlevel B bezeichnet einen IIP-Erkrankten mit einem direkten Verwandten mit einer andersartigen bzw. nicht näher bezeichneten DPLD. Zur Evaluation der familiären Form erfolgte eine klinische Vorstellung mit Stammbaumerstellung und eine apparative Diagnostik der Indexpatienten, der betroffenen sowie der bisher asymptomatischen Verwandten. Die Daten der sporadischen Fälle als Vergleichsgruppe stammen aus dem eurIPF-Register.

28 Familien mit 79 Fällen von diffus parenchymaler Lungenerkrankung und 286 Patienten mit sporadischer IIP konnten identifiziert werden. Alle 28 Indexpatienten hatten die Diagnose einer IPF, welche mindestens mittels hochauflösender Computertomographie gesichert war. Der Anteil der familiären IIP an allen IIP-Fällen lag bei 8,9 %. Der Evidenzgrad A machte einen Anteil von 8,7 % aller IPF-Fälle aus. Jeder 7. Patient (16 %) mit einer IPF hatte einen direkten Verwandten mit einer Lungenfibrose. Die familiären Fälle zeigten ein signifikant jüngeres Alter bei Erstmanifestation (55,4 vs. 63,2 Jahre;  $p \leq 0,001$ ) und -diagnose (58,3 vs. 65,1 Jahre;  $p \leq 0,001$ ) als die sporadischen Fälle. Zudem nahm die forcierte Vitalkapazität gegenüber der sporadischen Vergleichsgruppe binnen sechs Monaten ca. doppelt so schnell ab (-4,94 vs. -2,48 %). Die jüngste Patientengeneration einer Familie verstarb fünf Jahre früher und wurde signifikant früher diagnostiziert als die ältere (58 vs. 66 Jahre;  $p \leq 0,013$ ). Der wahrscheinlichste Erbgang scheint autosomal-dominant mit variabler Penetranz zu sein. Die IPF spielt die weitaus größte Rolle in der familiären IIP. Diese Studie liefert weitere Hinweise darauf, dass die familiäre Form eine schlechtere Prognose aufweist als die sporadische. Verwandte von IIP-Patienten sollten über mögliche Symptome und krankheitsfördernde Risikofaktoren aufgeklärt werden. Zudem ist ein klinisches Screening zu empfehlen.

## 7 Summary

Idiopathic interstitial pneumonia (IIP) is a subtype of diffuse parenchymal lung diseases (DPLD). Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), in turn, is the most common subtype of IIP and is associated with a very poor prognosis. A familial accumulation has been observed among IIP patients. However, a consistent definition of the familial form has yet to be found. The aim of this study was to identify and to characterize familial cases and further delimit from the sporadic form of IIP.

Patients, who had been treated for IIP at the university hospital of Giessen (UKGM) and at the Lung Clinic Waldhof Elgershausen between 2007 and 2013, were included in this study. Reports from physicians, medical records of the two reviewed hospitals and data from the European Registry for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (eurIPFreg) were used to detect eligible index patients. Evidence level A was defined as an IIP-patient with at least one first degree relative (parent, child, full sibling) suffering from IPF or non-specific interstitial pneumonia. Evidence level B was defined as an IIP-patient with a direct relative suffering from another diffuse parenchymal lung disease (specified or not specified). In order to evaluate familial cases a clinical assessment was performed which also included a family tree and an instrument-based diagnostic of index patients, affected and asymptomatic relatives. Patient data of the sporadic cases were collected solely from the eurIPFreg.

In total 28 families including 79 cases of diffuse parenchymal lung disease and 286 patients with sporadic IIP were identified. All 28 index patients suffered from IPF, which was confirmed at least by high resolution computer tomography. The rate of familial IIP was 8.9 % of all considered IIP-cases. Evidence level A was met by 8.7 % of all IPF-patients. 16 % of IPF-patients had a direct relative suffering from pulmonary fibrosis. Age at the time of initial manifestation and diagnosis was significantly lower among familial cases than among sporadic cases (55.4 vs. 63.2 years,  $p \leq 0.001$ ; 58.3 vs. 65.1 years,  $p \leq 0.001$  respectively). Within six months, forced vital capacity decreased twice as fast in the familial group (-4.94 vs. -2.48 %). Within one family, the youngest generation of patients died five years earlier and diagnosis occurred significantly earlier than the older patient generation (58 vs. 66 years,  $p \leq 0.013$ ). Most likely, familial IIP is inherited in autosomal dominant mode with variable penetrance. IPF represents the most important form of familial IIP. This study provides new evidence that the familial form of IIP is associated with a poorer prognosis than the sporadic form. Therefore, relatives of IIP-patient should be informed about disease symptoms and disease prompting risk factors. A clinical screening should be offered to potentially affected relatives.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

|           |   |
|-----------|---|
| 95%-CI    | 95% Konfidenzintervall  |
| a.e.      | am ehesten  |
| AIP       | akute interstitielle Pneumonie  |
| AM        | Alveolarmakrophagen   |
| ANA       | antinukleäre Antikörper   |
| ATS       | American Thoracic Society   |
| BAL       | bronchoalveoläre Lavage   |
| BMI       | Body-Mass-Index   |
| BSK       | Bronchoskopie   |
| Ca        | Carzinom  |
| COP       | kryptogene organisierende Pneumonie   |
| COPD      | chronisch entzündliche Lungenerkrankung   |
| CREST     | limitierte systemische Sklerodermie mit Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, ösophageale Dysfunktion, Sklerodaktylie, Teleangiektasie |
| def       | definitiv   |
| DIP       | desquamative interstitielle Pneumonie   |
| DPLD      | diffuse parenchymale Lungenerkrankung   |
| EAA       | exogen allergische Alveolitis   |
| ED        | Erstdiagnose  |
| EG        | eosinophile Granulozyten  |
| ENA       | extrahierbare nukleäre Antikörper   |
| ER        | Endoplasmatisches Retikulum   |
| Erk       | Erkrankung  |
| ERS       | European Respiratory Society  |
| eurIPFreg | Europäisches IPF Register   |
| FEV1      | Einsekundenkapazität  |
| f-IIP     | familiäre idiopathische interstitielle Pneumonie  |
| f-IPF     | familiäre idiopathische pulmonale Fibrose   |
| FVC       | forcierte Vitalkapazität  |
| HRCT      | high resolution (=hochauflösende) Computertomographie   |
| IIP       | idiopathische interstitielle Pneumonie  |
| ILD       | interstitielle Lungenerkrankung   |
| IPF       | idiopathische pulmonale Fibrose   |
| k.A.      | keine Angabe  |
| LIP       | lymphoide interstitielle Pneumonie  |
| LTX       | Lungentransplantation   |
| LungErk   | Lungenerkrankung  |
| Lymph     | Lymphozyten   |

|                     |   |
|---------------------|---|
| MOF                 | Multiorganversagen  |
| m                   | männlich  |
| ms                  | mütterlicherseits   |
| MS                  | Multiple Sklerose   |
| MTX                 | Methotrexat   |
| n                   | Anzahl  |
| NG                  | neutrophile Granulozyten  |
| NSCLC               | nichtkleinzelliges Bronchialcarzinom  |
| NSIP                | nicht-spezifische interstitielle Pneumonie                                      |
| PAPsys              | systolische Pulmonalarteriendruck   |
| pCO <sub>2</sub>    | Kohlenstoffdioxidpartialdruck   |
| pO <sub>2</sub>     | Sauerstoffpartialdruck  |
| PPFE                | pleuraparenchymale Fibroelastosis   |
| PWE                 | Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen                                      |
| RB-ILD              | respiratorische Bronchiolitis mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung |
| RTEL1               | regulator of telomere elongation helicase 1                                     |
| RV                  | Residualvolumen   |
| s-COP               | sporadische kryptogene organisierende Pneumonie                                 |
| s-IPF               | sporadische idiopathische pulmonale Fibrose                                     |
| SLE                 | systemischer Lupus erythematoses  |
| s-NSIP              | sporadische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie                          |
| SP/A2               | Surfactant Protein A2   |
| SP/C                | Surfactant Protein C  |
| SpO <sub>2</sub>    | pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung                                   |
| stabw               | Standardabweichung  |
| s-unklass           | sporadische unklassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie           |
| TERC                | telomerase RNA component  |
| TERT                | telomerase reverse transcriptase  |
| TLC                 | totale Lungenkapazität  |
| TLCO/SB             | Transferfaktor in Single Breath Methode   |
| TU                  | Todesursache  |
| u.a.                | unter anderem   |
| UIP                 | usual interstitial pneumonia  |
| UKGM                | Universitätsklinikum Gießen und Marburg   |
| UPR                 | ungefaltene Proteinantwort  |
| VATS                | videoassistierte thorakoskopische Chirurgie                                     |
| VC                  | Vitalkapazität  |
| VO <sub>2</sub> max | maximale Sauerstoffaufnahme   |
| vs                  | väterlicherseits  |
| w                   | weiblich  |

## 9 Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Übersicht diffuse parenchymale Lungenerkrankungen (DPLD) .....                                    | 1  |
| Abbildung 2: Diagnosepfad der IPF nach Behr et al. 2013 .....  | 4  |
| Abbildung 3: Modell der Pathogenese der IIP .....  | 8  |
| Abbildung 4: Mutationen bei familiären idiopathischen interstitiellen Pneumonien .....                         | 8  |
| Abbildung 5: Übersicht der Methodik .....  | 14 |
| Abbildung 6: Verteilung der Diagnosen der familiären idiopathischen interstitiellen<br>Pneumonie (f-IIP) ..... | 18 |
| Abbildung 7: Verteilung der Diagnosen der sporadischen idiopathischen interstitiellen<br>Pneumonie .....       | 18 |
| Abbildung 8: Verlauf der prozentualen forcierten Vitalkapazität (FVC).....                                     | 28 |
| Abbildung 9: Logarithmische Darstellung des Verlaufs der prozentualen forcierten<br>Vitalkapazität (FVC).....  | 29 |
| Abbildung 10: Grafische Darstellung der Konfidenzintervalle.....   | 29 |
| Abbildung 11: Legende der Stammbaumsymbole .....   | 32 |
| Abbildung 12: Beispielstammbaum 1.....   | 33 |
| Abbildung 13: Beispielstammbaum 2.....   | 34 |
| Abbildung 14: Beispielstammbaum 3.....   | 36 |
| Abbildung 15: Beispielstammbaum 4.....   | 37 |
| Abbildung 16: Beispielstammbaum 5.....   | 39 |
| Abbildung 17: Beispielstammbaum 6.....   | 41 |
| Abbildung 18: Stammbaum Nr.7.....  | 68 |
| Abbildung 19: Stammbaum Nr.8.....  | 69 |
| Abbildung 20: Stammbaum Nr.9.....  | 69 |
| Abbildung 21: Stammbaum Nr.10.....   | 70 |
| Abbildung 22: Stammbaum Nr.11.....   | 70 |
| Abbildung 23: Stammbaum Nr.12.....   | 71 |
| Abbildung 24: Stammbaum Nr.13.....   | 71 |
| Abbildung 25: Stammbaum Nr.14.....   | 72 |
| Abbildung 26: Stammbaum Nr.15.....   | 73 |
| Abbildung 27: Stammbaum Nr.16.....   | 73 |
| Abbildung 28: Stammbaum Nr.17.....   | 74 |
| Abbildung 29: Stammbaum Nr.18.....   | 74 |
| Abbildung 30: Stammbaum Nr.19.....   | 75 |
| Abbildung 31: Stammbaum Nr.20.....   | 75 |
| Abbildung 32: Stammbaum Nr.21.....   | 76 |
| Abbildung 33: Stammbaum Nr.22.....   | 76 |

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| Abbildung 34: Stammbaum Nr.23..... | 77 |
| Abbildung 35: Stammbaum Nr.24..... | 77 |
| Abbildung 36: Stammbaum Nr.25..... | 78 |

## 10 Tabellenverzeichnis

|  |       |
|--|-------|
| Tabelle 1: Gründe für einen Patientenausschluss.....   | 15    |
| Tabelle 2: Prävalenzen nach Evidenzgrad.....   | 19    |
| Tabelle 3: Prävalenzen NSIP, unklassifizierbare IIP, COP.....  | 19    |
| Tabelle 4: Durchgeführte Diagnostik bei Indexpatienten.....  | 20    |
| Tabelle 5: Diagnoseschlüssel der Indexpatienten .....  | 22    |
| Tabelle 6: Charakterisierung der f-IIP Index und s-IPF Patienten .....   | 23    |
| Tabelle 7: Anamnese und körperliche Untersuchung f-IIP Index und s-IPF Patienten   | 24    |
| Tabelle 8: Durchgeführte Diagnostik der f-IIP Index und s-IPF Patienten .....  | 24    |
| Tabelle 9: Funktionelle Untersuchungsergebnisse f-IIP Index und s-IPF Patienten ....   | 25    |
| Tabelle 10: Behandlung der f-IIP Index und s-IPF Patienten .....   | 26    |
| Tabelle 11: Nebendiagnosen der f-IIP Indexpatienten .....  | 26    |
| Tabelle 12: Übersicht über die Familien.....   | 30    |
| Tabelle 13: Generationsanalyse .....   | 42    |
| Tabelle 14: Vergleich der f-IIP Indexpatienten und erkrankte Verwandte mit s-IPF/<br>s-NSIP/ s-unklassifizierbar/ s-COP Patienten..... | 67/68 |

## 11 Literaturverzeichnis

American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) (2000): Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161 (2 Pt 1), S. 646–664. DOI: 10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.

American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) (2002): Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165 (2), S. 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.

American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) (2013): Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 188 (6), S. 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.

Armanios, M. (2012): Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Mutation research* 730 (1-2), S. 52–58. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.013.

Baumgartner, K. B.; Samet, J. M.; Stidley, C. A.; Colby, T. V.; Waldron, J. A. (1997): Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155 (1), S. 242–248. DOI: 10.1164/ajrccm.155.1.9001319.

Behr, J. (2015): Handbuch Pneumologie 2015/2016. PneumoUpdate 2015. Interstitielle Lungenerkrankungen/ Transplantation.

Behr, J.; Bonella, F.; Bonnet, R.; Gläser, S.; Grohé, C.; Günther, A. et al. (2015): Positionspapier zur Bedeutung der forcierten Vitalkapazität für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF). In: *Pneumologie* 69 (08), S. 455–458. DOI: 10.1055/s-0034-1392602.

Behr, J.; Günther, A.; Ammenwerth, W.; Bittmann, I.; Bonnet, R.; Buhl, R. et al. (2013): S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 67 (2), S. 81–111. DOI: 10.1055/s-0032-1326009.

Behr, J. (2013): The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 110 (51-52), S. 875–881. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0875.

Chibbar, R.; Gjevre, J.; Shih, F.; Neufeld, H.; Lemire, E.; Fladeland, D.; Cockcroft, D. (2010): Familial interstitial pulmonary fibrosis: a large family with atypical clinical features. In: *Can Respir J* 17 (6), S. 269–274.

Cogan, J.; Kropski, J.; Zhao, M.; Mitchell, D.; Rives, L.; Markin, C. et al. (2015): Rare variants in RTEL1 are associated with familial interstitial pneumonia. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191 (6), S. 646–655. DOI: 10.1164/rccm.201408-1510OC.

Coultas, D. B.; Zumwalt, R. E.; Black, W. C.; Sobonya, R. E. (1994): The epidemiology of interstitial lung diseases. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150 (4), S. 967–972. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471.

Cronkhite, J. T.; Xing, C.; Raghu, G.; Chin, K. M.; Torres, F.; Rosenblatt, R. L.; Garcia, C. K. (2008): Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 178 (7), S. 729–737. DOI: 10.1164/rccm.200804-550OC.

Douglas, W. W.; Ryu, J. H.; Schroeder, D. R. (2000): Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161 (4 Pt 1), S. 1172–1178. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9907002.

Du Bois, R. M.; Weycker, D.; Albera, C.; Bradford, W. Z.; Costabel, U.; Kartashov, A. et al. (2011): Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184 (12), S. 1382–1389. DOI: 10.1164/rccm.201105-0840OC.

Fernandez, B. A.; Fox, G.; Bhatia, R.; Sala, E.; Noble, B.; Denic, N. et al. (2012): A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. In: *Respir. Res.* 13, S. 64. DOI: 10.1186/1465-9921-13-64.

Fernández Pérez, E. R.; Daniels, C. E.; Schroeder, D. R.; St Sauver, J.; Hartman, T. E.; Bartholmai, B. J. et al. (2010): Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. In: *Chest* 137 (1), S. 129–137. DOI: 10.1378/chest.09-1002.

Flaherty, K. R.; Mumford, J. A.; Murray, S.; Kazerooni, E. A.; Gross, B. H.; Colby, T. V. et al. (2003): Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168 (5), S. 543–548. DOI: 10.1164/rccm.200209-1112OC.

Garantziotis, S.; Steele, M. P.; Schwartz, D. A. (2004): Pulmonary fibrosis: thinking outside of the lung. In: *J. Clin. Invest.* 114 (3), S. 319–321. DOI: 10.1172/JCI200422497.

Garcia, C. K. (2011): Idiopathic pulmonary fibrosis: update on genetic discoveries. In: *Proc Am Thorac Soc* 8 (2), S. 158–162. DOI: 10.1513/pats.201008-056MS.

García-Sancho, C.; Buendía-Roldán, I.; Fernández-Plata, M.; Navarro, C.; Pérez-Padilla, R.; Vargas, M. H. et al. (2011): Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk

factor for idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Respir Med* 105 (12), S. 1902–1907. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.022.

Gribbin, J.; Hubbard, R. B.; Le Jeune, I.; Smith, C J P; West, J.; Tata, L. J. (2006): Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. In: *Thorax* 61 (11), S. 980–985. DOI: 10.1136/thx.2006.062836.

Günther, A. (2012): *Harrisons Innere Medizin. Interstitielle Lungenerkrankungen*. 18. Aufl., dt. Ausg. in Zusammenarb. mit der Charité. Berlin: ABW-Wiss.-Verl; Kapitel 261

Herold, G. (Hg.) (2014): *Innere Medizin 2015*. 1.Aufl. Köln. Gerd Herold, S. 317

Hodgson, U.; Laitinen, T.; Tukiainen, P. (2002): Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. In: *Thorax* 57 (4), S. 338–342.

Hunninghake, G. W.; Zimmerman, M. B.; Schwartz, D. A.; King, T. E.; Lynch, J.; Hegele, R. et al. (2001): Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164 (2), S. 193–196. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2101090.

Kim, D. S.; Collard, H. R.; King, T. E. (2006): Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. In: *Proc Am Thorac Soc* 3 (4), S. 285–292. DOI: 10.1513/pats.200601-005TK.

King, T. E.; Toose, J. A.; Schwarz, M. I.; Brown, K. R.; Cherniack, R. M. (2001): Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164 (7), S. 1171–1181. DOI: 10.1164/ajrccm.164.7.2003140.

King, T. E. (2005): Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172 (3), S. 268–279. DOI: 10.1164/rccm.200503-483OE.

King, T. E.; Bradford, W. Z.; Castro-Bernardini, S.; Fagan, E. A.; Glaspole, I.; Glassberg, M. K. et al. (2014): A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 370 (22), S. 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.

Korfei, M.; Ruppert, C.; Mahavadi, P.; Henneke, I.; Markart, P.; Koch, M. et al. (2008): Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 178 (8), S. 838–846. DOI: 10.1164/rccm.200802-313OC.

Kronberger H.; Meier-Sydow J.; Bauer E.; Müller R.; Fleischer W.; Neger K.: Ein neuer Fragebogen zur Erfassung von Lungen- und Atemwegserkrankungen. In: *Prax. Klin. Pneumol.* 1985 (39), S. 241–251.

Kropski, J. A.; Pritchett, J. M.; Zoz, D. F.; Crossno, P. F.; Markin, C.; Garnett, E. T. et al. (2015): Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191 (4), S. 417–426. DOI: 10.1164/rccm.201406-1162OC.

Latsi, P. I.; du Bois, R. M.; Nicholson, A. G.; Colby, T. V.; Bisirtzoglou, D.; Nikolakopoulou, A. et al. (2003): Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168 (5), S. 531–537. DOI: 10.1164/rccm.200210-1245OC.

Lawson, W. E.; Grant, S. W.; Ambrosini, V.; Womble, K. E.; Dawson, E. P.; Lane, K. B. et al. (2004): Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. In: *Thorax* 59 (11), S. 977–980. DOI: 10.1136/thx.2004.026336.

Lawson, W. E.; Crossno, P. F.; Polosukhin, V. V.; Roldan, J.; Cheng, D.-S.; Lane, K. B. et al. (2008): Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection. In: *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 294 (6), S. 26. DOI: 10.1152/ajplung.00382.2007.

Lawson, W. E.; Loyd, J. E.; Degryse, A. L. (2011): Genetics in pulmonary fibrosis--familial cases provide clues to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Med. Sci.* 341 (6), S. 439–443. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31821a9d7a.

Lee, H.-L.; Ryu, J. H.; Wittmer, M. H.; Hartman, T. E.; Lymp, J. F.; Tazelaar, H. D.; Limper, A. H. (2005): Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. In: *Chest* 127 (6), S. 2034–2041. DOI: 10.1378/chest.127.6.2034.

Ley, B.; Collard, H. R.; King, T. E. (2011): Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183 (4), S. 431–440. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.

Loeh, B.; Drakopanagiotakis, F.; Bandelli, G.; von der Beck, D.; Tello, S.; Cordani, E. et al. (2015): Intraindividual response to treatment with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191 (1), S. 110–113. DOI: 10.1164/rccm.201406-1106LE.

Loyd, J. E. (2003): Pulmonary fibrosis in families. Hg. v. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, Beil. Idiopathic Pulmonary Fibrosis 29.3 (Sep 2003): S47-50.

American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, Beil. Idiopathic Pulmonary Fibrosis 29.3 (Sep 2003): S47-50. Online verfügbar unter <http://search.proquest.com/openview/927abffa3d3096fd3746c0866a6f25d1/1?pq-origsite=gscholar>, zuletzt geprüft am 03.06.2016.

Marshall, R. P.; Puddicombe, A.; Cookson, W. O.; Laurent, G. J. (2000): Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. In: *Thorax* 55 (2), S. 143–146.

Musk, A. W. (1986): Genetic studies in familial fibrosing alveolitis. Possible linkage with immunoglobulin allotypes (Gm). In: *CHEST* 89 (2), S. 206. DOI: 10.1378/chest.89.2.206.

Navaratnam, V.; Fleming, K. M.; West, J.; Smith, C J P; Jenkins, R. G.; Fogarty, A.; Hubbard, R. B. (2011): The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. In: *Thorax* 66 (6), S. 462–467. DOI: 10.1136/thx.2010.148031.

Noble, P. W.; Albera, C.; Bradford, W. Z.; Costabel, U.; Glassberg, M. K.; Kardatzke, D. et al. (2011): Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. In: *The Lancet* 377 (9779), S. 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.

Ohshimo, S.; Bonella, F.; Cui, A.; Beume, M.; Kohno, N.; Guzman, J.; Costabel, U. (2009): Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 179 (11), S. 1043–1047. DOI: 10.1164/rccm.200808-1313OC.

Olson, A. L.; Swigris, J. J.; Lezotte, D. C.; Norris, J. M.; Wilson, C. G.; Brown, K. K. (2007): Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176 (3), S. 277–284. DOI: 10.1164/rccm.200701-044OC.

Palmucci, S.; Roccasalva, F.; Puglisi, S.; Torrì, S. E.; Vindigni, V.; Mauro, L. A. et al. (2014): Clinical and radiological features of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): a pictorial review. In: *Insights Imaging* 5 (3), S. 347–364. DOI: 10.1007/s13244-014-0335-3.

Pneumotox » Drug. Online verfügbar unter <http://www.pneumotox.com/>, zuletzt geprüft am 10.10.2015.

Raghu, G. (1987): Idiopathic pulmonary fibrosis. A rational clinical approach. In: *Chest* 92 (1), S. 148–154.

Raghu, G.; Mageto, Y. N.; Lockhart, D.; Schmidt, R. A.; Wood, D. E.; Godwin, J. D. (1999): The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. In: *Chest* 116 (5), S. 1168–1174.

Raghu, G.; Collard, H. R.; Egan, J. J.; Martinez, F. J.; Behr, J.; Brown, K. K. et al. (2011): An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183 (6), S. 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.

Raghu, G.; Weycker, D.; Edelsberg, J.; Bradford, W. Z.; Oster, G. (2006): Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174 (7), S. 810–816. DOI: 10.1164/rccm.200602-163OC.

Ravaglia C. (2014): Features and outcome of familial idiopathic pulmonary fibrosis. Unter Mitarbeit von Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, Dubini A, Gurioli C, Casoni GL, Romagnoli M, Carloni A, Tantalocco P, Buccioli M, Chilosi M, Poletti V. Hg. v. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014 Apr 18 und 31(1):28-36. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24751451>, zuletzt geprüft am 02.06.2016.

Renzoni, E.; Srihari, V.; Sestini, P. (2014): Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: review of recent findings. In: *F1000prime reports* 6, S. 69. DOI: 10.12703/P6-69.

Steele, M. P.; Speer, M. C.; Loyd, J. E.; Brown, K. K.; Herron, A.; Slifer, S. H. et al. (2005): Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172 (9), S. 1146–1152. DOI: 10.1164/rccm.200408-1104OC.

Swensen, S. J.; Aughenbaugh, G. L.; Myers, J. L. (1997): Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. In: *Radiology* 205 (1), S. 229–234. DOI: 10.1148/radiology.205.1.9314990.

Talbert, J. L.; Schwartz, D. A. (1993): Pulmonary Fibrosis, Familial. BGeneReviews(R). In: Roberta A. FPagon, R. A. Pagon, Margaret P. FAdam, M. P. Adam, Holly H. FAr-dinger, H. H. Ardinger et al. (Hg.).

Talbert, J. L.; Schwartz, D. A.; Steele, M. P. (2014): Familial Interstitial Pneumonia (FIP). In: *Clinical pulmonary medicine* 21 (3), S. 120–127.

Thomas, A. Q.; Lane, K.; Phillips, J. 3rd; Prince, M.; Markin, C.; Speer, M. et al. (2002): Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165 (9), S. 1322–1328. DOI: 10.1164/rccm.200112-123OC.

Van Moorsel, C. H M; van Oosterhout, M. F M; Barlo, N. P.; de Jong, P. A; van der Vis, J. J; Ruven, H. J T et al. (2010): Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 182 (11), S. 1419–1425. DOI: 10.1164/rccm.200906-0953OC.

Vancheri, C.; Failla, M.; Crimi, N.; Raghu, G. (2010): Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. In: *The European respiratory journal* 35 (3), S. 496–504. DOI: 10.1183/09031936.00077309.

Wang, Y.; Kuan, P. J.; Xing, C.; Cronkhite, J. T.; Torres, F.; Rosenblatt, R. L. et al. (2009): Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. In: *Am. J. Hum. Genet.* 84 (1), S. 52–59. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.11.010.

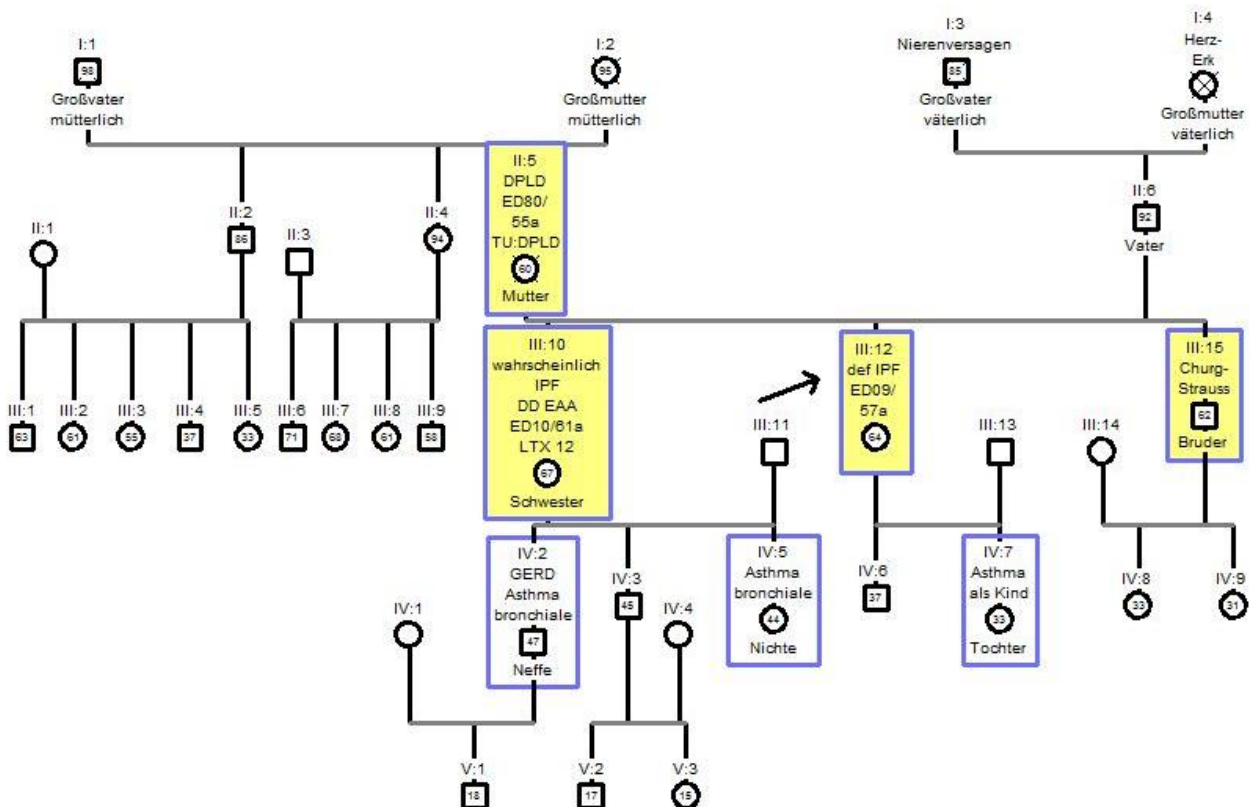
## 12 Anhang

| Charakterisierung der Patienten             | Index+ Verwandte |       |      | sporadische IPF |       |       | sporadische NSIP |           |       | sporad. Unklass |        |           | sporadische COP |      |        |           |       |      |        |
|---|------------------|-------|------|-----------------|-------|-------|------------------|-----------|-------|-----------------|--------|-----------|-----------------|------|--------|-----------|-------|------|--------|
|   | f-IIP            | stabw | n=53 | s-IPF           | stabw | n=147 | p-wert           | s-NSIP    | stabw | n=17            | p-wert | s-unkl    | stabw           | n=69 | p-wert | s-COP     | stabw | n=42 | p-wert |
| <b>Basisdaten</b>                           |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Männer [%]                                  | 57               |       |      | 79              |       |       | 0,003            | 53        |       |                 | 1      | 55        |                 |      | 1      | 62        |       |      | 0,800  |
| Größe [cm]                                  | 170 ± 8          |       |      | 173 ± 7         |       |       | 0,021            | 171 ± 8   |       |                 | 0,838  | 169 ± 9   |                 |      | 0,673  | 169 ± 9   |       |      | 0,631  |
| Gewicht [kg]                                | 79,8 ± 15        |       |      | 84,5 ± 16       |       |       | 0,099            | 83,9 ± 19 |       |                 | 0,397  | 81,8 ± 24 |                 |      | 0,966  | 76,4 ± 20 |       |      | 0,142  |
| BMI [kg/m²]                                 | 27,5 ± 5         |       |      | 28 ± 6          |       |       | 0,463            | 28,9 ± 6  |       |                 | 0,514  | 28,4 ± 8  |                 |      | 0,987  | 26,7 ± 6  |       |      | 0,198  |
| <b>Risikofaktoren</b>                       |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| aktueller Nikotinkonsum [%]                 | 4                |       |      | 2               |       |       | 0,606            | 7         |       |                 | 1      | 9         |                 |      | 0,464  | 21        |       |      | 0,026  |
| ehem. Nikotinkonsum [%]                     | 58               |       |      | 73              |       |       | 0,084            | 80        |       |                 | 0,214  | 44        |                 |      | 0,189  | 41        |       |      | 0,191  |
| PackYears inkl. Nieraucher                  | 15,4 ± 24        |       |      | 18,8 ± 20       |       |       | 0,089            | 13,9 ± 14 |       |                 | 0,349  | 15,6 ± 20 |                 |      | 0,993  | 21 ± 25   |       |      | 0,420  |
| aktueller Vogelkontakt [%]                  | 10               |       |      | 14              |       |       | 0,796            | 7         |       |                 | 1      | 22        |                 |      | 0,225  | 0         |       |      |        |
| Asbestexposition [%]                        | 4                |       |      | 18              |       |       | 0,026            | 13        |       |                 | 0,244  | 13        |                 |      | 0,181  | 20        |       |      | 0,068  |
| Beruf. Exposition sonstiger [%]             | 8                |       |      | 18              |       |       | 0,157            | 21        |       |                 | 0,171  | 23        |                 |      | 0,04   | 27        |       |      | 0,052  |
| <b>Alter/Tod</b>                            |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Alter bei Erstmanifestation [a]             | 57,1 ± 11        |       |      | 63,2 ± 11       |       |       | 0,004            | 55,4 ± 17 |       |                 | 0,679  | 57,9 ± 17 |                 |      | 0,441  | 60,9 ± 11 |       |      | 0,221  |
| Alter bei Erstdiagnose [a]                  | 61,5 ± 12        |       |      | 65,1 ± 10       |       |       | 0,045            | 56,4 ± 18 |       |                 | 0,246  | 63,7 ± 13 |                 |      | 0,244  | 71,2 ± 9  |       |      | 0,053  |
| Alter bei Tod [a]                           | 70,1 ± 9         |       |      | 71,8 ± 8        |       |       | 0,309            |           |       |                 |        | 70,1 ± 9  |                 |      | 0,999  | 58,4 ±    |       |      |        |
| Tod aufgrund IIP [%]                        | 83               |       |      | 95              |       |       | 0,391            |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| <b>führendes Beschwerdebild</b>             |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Auswurf [%]                                 | 6                |       |      | 58              |       |       | <0,001           | 36        |       |                 | 0,009  | 71        |                 |      | <0,001 | 34        |       |      | 0,002  |
| Husten [%]                                  | 55               |       |      | 49              |       |       | 0,652            | 40        |       |                 | 0,514  | 46        |                 |      | 0,544  | 21        |       |      | 0,014  |
| Dyspnoe [%]                                 | 76               |       |      | 67              |       |       | 0,347            | 100       |       |                 | 0,123  | 100       |                 |      | 0,001  | 100       |       |      | 0,033  |
| <b>wesentliche körperliche Untersuchung</b> |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Trommelschlegelfinger [%]                   | 17               |       |      | 36              |       |       | 0,098            | 14        |       |                 | 1      | 23        |                 |      | 0,77   | 17        |       |      | 1      |
| Uhrnagel [%]                                | 58               |       |      | k.A.            |       |       |                  | k.A.      |       |                 |        | k.A.      |                 |      |        | k.A.      |       |      |        |
| Sklerosiphonie [%]                          | 93               |       |      | 95              |       |       | 0,832            | 86        |       |                 | 0,807  | 84        |                 |      | 0,338  | 40        |       |      | 0,012  |
| <b>durchgeführte Diagnostik</b>             |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Spirometrie [%]                             | 32               |       |      | 63              |       |       | 0,660            | 76        |       |                 | 0,715  | 57        |                 |      | 0,273  | 14        |       |      | <0,001 |
| Echokardiografie [%]                        | 68               |       |      | 76              |       |       | 0,006            | 65        |       |                 | 0,658  | 72        |                 |      | 0,065  | 14        |       |      | <0,001 |
| 6min-Gehtest [%]                            | 55               |       |      | 99              |       |       | <0,001           | 82        |       |                 | 1      | 100       |                 |      | <0,001 | 14        |       |      | <0,001 |
| Lungenfunktion [%]                          | 81               |       |      | 73              |       |       | 0,079            | 35        |       |                 | 0,165  | 72        |                 |      | 0,154  | 10        |       |      | <0,001 |
| BSK mit BAL [%]                             | 58               |       |      | 33              |       |       | 1                | 65        |       |                 | 0,035  | 17        |                 |      | 0,094  | 12        |       |      | 0,027  |
| ausführl. Pathobefundung [%]*               | 32               |       |      | 98              |       |       | 0,005            | 65        |       |                 | 0,093  | 96        |                 |      | 0,151  | 14        |       |      | <0,001 |
| HRCT [%]                                    | 87               |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| <b>Funktionelle Untersuchungen</b>          |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| <i>Spirometrie/ Bodyplethysmogr.</i>        |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| VC [%SoIl]                                  | 74 ± 0           |       |      | 65 ± 18         |       |       | 0,009            | 74 ± 25   |       |                 | 0,987  | 67 ± 21   |                 |      | 0,078  | 90 ± 12   |       |      | 0,063  |
| FVC [%SoIl]                                 | 72 ± 0           |       |      | 62 ± 19         |       |       | 0,020            | 69 ± 26   |       |                 | 0,661  | 64 ± 21   |                 |      | 0,064  | 102 ± 27  |       |      | 0,017  |
| FEV1/ VK [%SoIl]                            | 102 ± 0          |       |      | 108 ± 16        |       |       | 0,016            | 98 ± 12   |       |                 | 0,447  | 107 ± 16  |                 |      | 0,113  | 97 ± 10   |       |      | 0,468  |
| TLC [%SoIl]                                 | 74 ± 0           |       |      | 69 ± 18         |       |       | 0,079            | 74 ± 17   |       |                 | 0,954  | 74 ± 17   |                 |      | 0,890  | 96 ± 16   |       |      | 0,016  |
| RV [%SoIl]                                  | 92 ± 0           |       |      | 80 ± 30         |       |       | 0,139            | 85 ± 19   |       |                 | 0,971  | 92 ± 36   |                 |      | 0,714  | 103 ± 24  |       |      | 0,275  |
| RV/TLC [%SoIl]                              | 99 ± 0           |       |      | 108 ± 25        |       |       | 0,037            | 113 ± 28  |       |                 | 0,186  | 116 ± 35  |                 |      | 0,022  | 102 ± 21  |       |      | 0,823  |
| <i>Gasaustausch</i>                         |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| TLC0/ SB [%SoIl]                            | 55 ± 0           |       |      | 42 ± 18         |       |       | 0,005            | 63 ± 27   |       |                 | 0,627  | 39 ± 23   |                 |      | 0,019  | 10 ±      |       |      | 0,102  |
| <i>Blutgasanalyse</i>                       |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| pO2 in Ruhe [mmHg]                          | 74 ± 12          |       |      | 70 ± 10         |       |       | 0,014            | 68 ± 14   |       |                 | 0,082  | 69 ± 12   |                 |      | 0,027  | 73 ± 10   |       |      | 0,826  |
| O2 Sättigung in Ruhe [%]                    | 95 ± 2           |       |      | 94 ± 2          |       |       | 0,106            | 93 ± 4    |       |                 | 0,231  | 93 ± 4    |                 |      | 0,105  | 96 ± 2    |       |      | 0,482  |
| PCO2 in Ruhe [mmHg]                         | 38 ± 4           |       |      | 39 ± 6          |       |       | 0,208            | 39 ± 7    |       |                 | 0,863  | 40 ± 5    |                 |      | 0,079  | 40 ± 4    |       |      | 0,300  |
| O2 Substitution in Ruhe [l/min]             | 0 ± 1            |       |      | 1 ± 2           |       |       | 0,014            | 0 ± 1     |       |                 | 0,218  | 1 ± 2     |                 |      | 0,001  | 0 ± 1     |       |      | 0,298  |
| <i>6min- Gehtest</i>                        |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| SpO2 vor Belastung [%]                      | 96 ± 2           |       |      | 0 ± 3           |       |       | 0,076            | 95 ± 3    |       |                 | 0,481  | 95 ± 3    |                 |      | 0,840  | 98 ± 1    |       |      | 0,289  |
| SpO2 nach Belastung [%]                     | 96 ± 2           |       |      | 86 ± 8          |       |       | <0,001           | 85 ± 11   |       |                 | 0,013  | 89 ± 7    |                 |      | <0,001 | 91 ± 1    |       |      | 0,027  |
| pO2 unter Belastung [mmHg]                  | 68 ± 15          |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Wegstrecke [m]                              | 370 ± 129        |       |      | 379 ± 125       |       |       | 0,728            | 380 ± 108 |       |                 | 0,823  | 355 ± 131 |                 |      | 0,613  | 393 ± 46  |       |      | 0,904  |
| O2 Substitution [l/min]                     | 1 ± 2            |       |      | 4 ± 3           |       |       | <0,001           | 2 ± 1     |       |                 | 0,009  | 4 ± 3     |                 |      | 0,001  | 2 ±       |       |      | 0,116  |
| <i>Spirometrie</i>                          |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| VO2 max [ml/kg/min]                         | 26 ± 19          |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Belastungsstufe [Watt]                      | 109 ± 37         |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| <i>Echokardiographie</i>                    |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| PAPsys [mmHg]                               | 35 ± 16          |       |      | 40 ± 16         |       |       | 0,106            | 38 ± 17   |       |                 | 0,671  | 42 ± 18   |                 |      | 0,123  | 43 ± 8    |       |      | 0,231  |
| <b>Behandlung</b>                           |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Pirfenidon [%]                              | 37               |       |      | 70              |       |       | <0,001           |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Bosentan [%]                                | 10               |       |      | 7               |       |       | 0,503            |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Kortikosteroide [%]                         | 61               |       |      | 52              |       |       | 0,424            |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Azathioprin [%]                             | 28               |       |      | 15              |       |       | 0,107            |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Cyclophosphamid [%]                         | 3                |       |      | 0               |       |       | 0,214            |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Imatinib [%]                                | 15               |       |      | 1               |       |       | <0,001           |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| inhalatives Heparin [%]                     | 20               |       |      | 0               |       |       | <0,001           |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| N-Acetylcystein [%]                         | 43               |       |      | 79              |       |       | <0,001           |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Lungentransplantation [%]                   | 13               |       |      | 5               |       |       | 0,156            |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| <b>Nebendiagnosen</b>                       |                  |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| pulmonale Hypertonie [%]                    | 26               |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| vorausgegangene Peumonie [%]                | 19               |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| COPD [%]                                    | 11               |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Schlafapnoe [%]                             | 7                |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Lungenembolie [%]                           | 7                |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |
| Malignome [%]                               | 4                |       |      |                 |       |       |                  |           |       |                 |        |           |                 |      |        |           |       |      |        |

Tabelle 14: Vergleich der f-IIP Indexpatienten und erkrankte Verwandte mit s-IPF/ s-NSIP/ s-unklassifizierbar/ s-COP Patienten

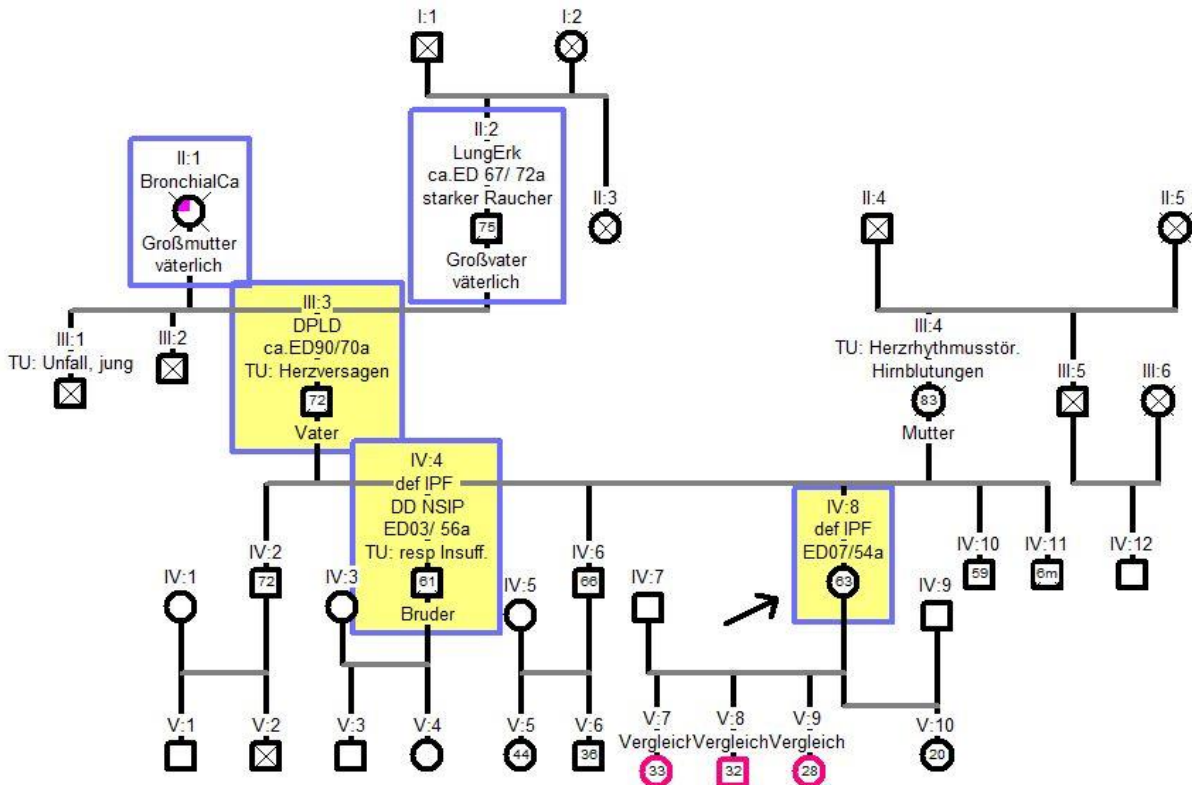
**Tabelle 14: Vergleich der f-IIP Indexpatienten und erkrankte Verwandte mit s-IPF/ s-NSIP/ s-unklassifizierbar/ s-COP Patienten**

IIP= idiopathische interstitielle Pneumonie, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, stabw= Standardabweichung, NSIP= nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, unklass= unklassifizierbare IIP, COP= kryptogene organisierende Pneumonie, BMI= Body-Mass-Index, ehem.= ehemaliger, Packyears (Anzahl der Packungen pro Tag x Raucherjahre), Berufl. Exposition= Beruflicher Kontakt mit potenziell lungenschädlichen Substanzen, k.A.= keine Angabe, HRCT= hochauflösende Computertomographie, ausführliche Pathobefundung= mittels videoassistierter thorakoskopischer Chirurgie (VATS) oder einer Probe bei Lungentransplantation oder eine Probe nach Autopsie, BSK= Bronchoskopie, BAL= bronchoalveoläre Lavage, VC= Vitalkapazität, FVC= forcierte Vitalkapazität, FEV1= Einsekundenkapazität, TLC= totale Lungenvolumen, TLCO/SB= Transferfaktor in Single Breath Methode, pO<sub>2</sub>= Sauerstoffpartialdruck, pCO<sub>2</sub>= Kohlendioxidpartialdruck, SpO<sub>2</sub>= pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, VO<sub>2</sub>max= maximale Sauerstoffaufnahme, PAPsys= systolischer Pulmonalarteriendruck, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung



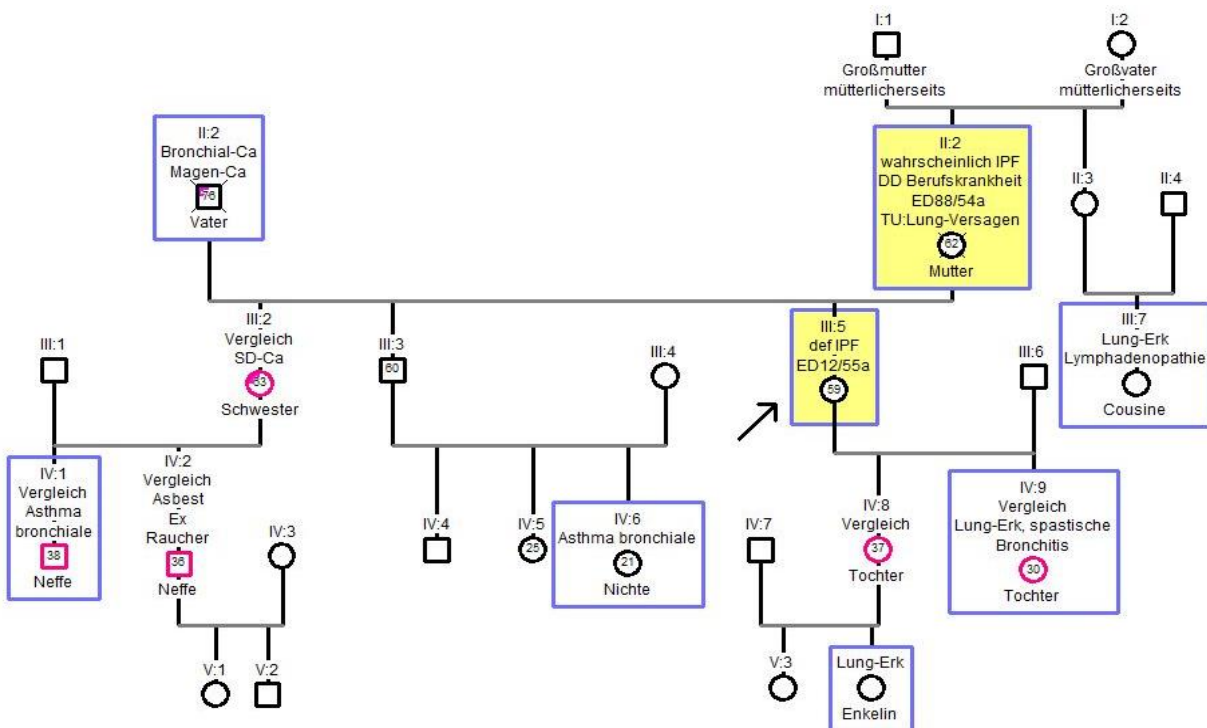
**Abbildung 18: Stammbaum Nr.7**

Generationen (I-V) mit 37 Mitgliedern, Indexpatient III:12, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, TU= Todesursache, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren; Herz-Erk= Herzerkrankung, EAA= exogen allergische Alveolitis, LTX 12= Lungentransplantation 2012, DD= Differentialdiagnose, LTX= Lungentransplantation, GERD= gastroösophageale Refluxkrankheit



**Abbildung 19: Stammbaum Nr.8**

Generationen (I-V) mit 35 Mitgliedern, Indexpatient IV:8, BronchialCa= Bronchialkarzinom, LungErk= Lungenerkrankung, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, TU= Todesursache, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren; resp Insuff= respiratorische Insuffizienz



**Abbildung 20: Stammbaum Nr.9**

Generationen (I-V) mit 26 Mitgliedern, Indexpatient III:5, Bronchial-Ca= Bronchialkarzinom, Magen-Ca= Magenkarzinom, DD= differentialdiagnostisch, Lung-Versagen= Lungenversagen, SD-Ca= Schilddrüsenkarzinom, Lung-Erk= Lungenerkrankung, Ex Raucher= ehemaliger Raucher, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, TU= Todesursache, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren

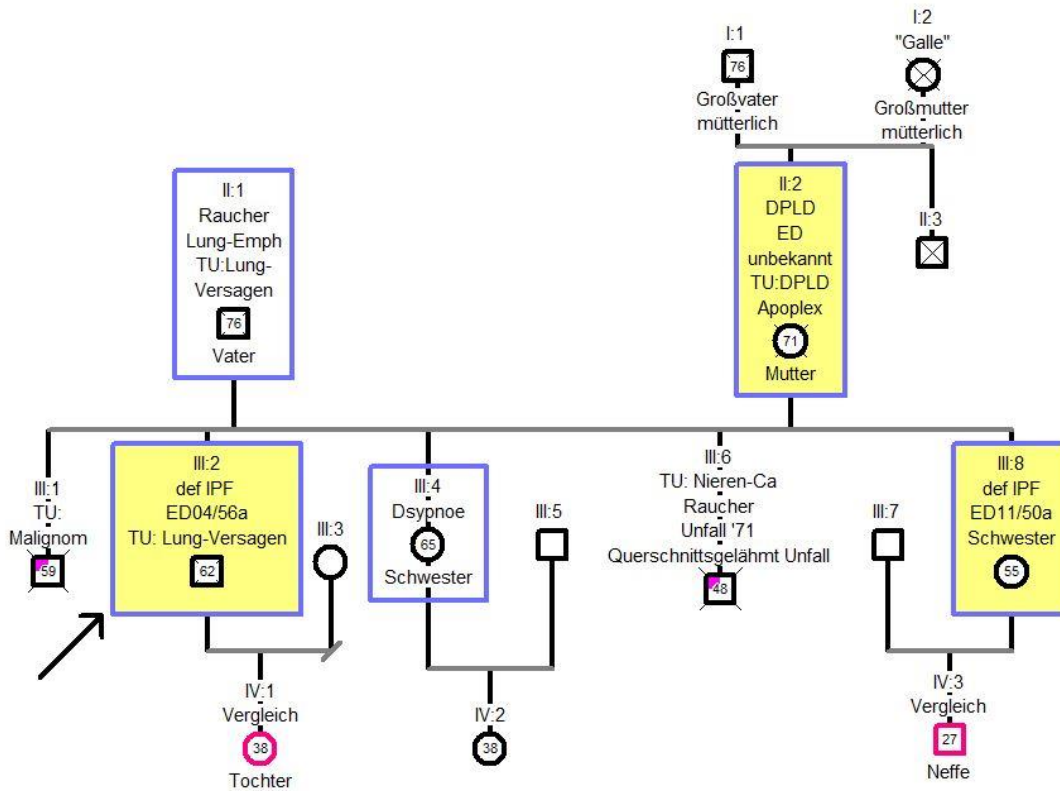


Abbildung 21: Stammbaum Nr.10

Generationen (I-IV) mit 16 Mitgliedern, Indexpatient III:2, Lung-Emph= Lungenemphysem, Lung-Versagen= Lungenversagen, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, TU= Todesursache, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, Nieren-Ca= Nierenkarzinom

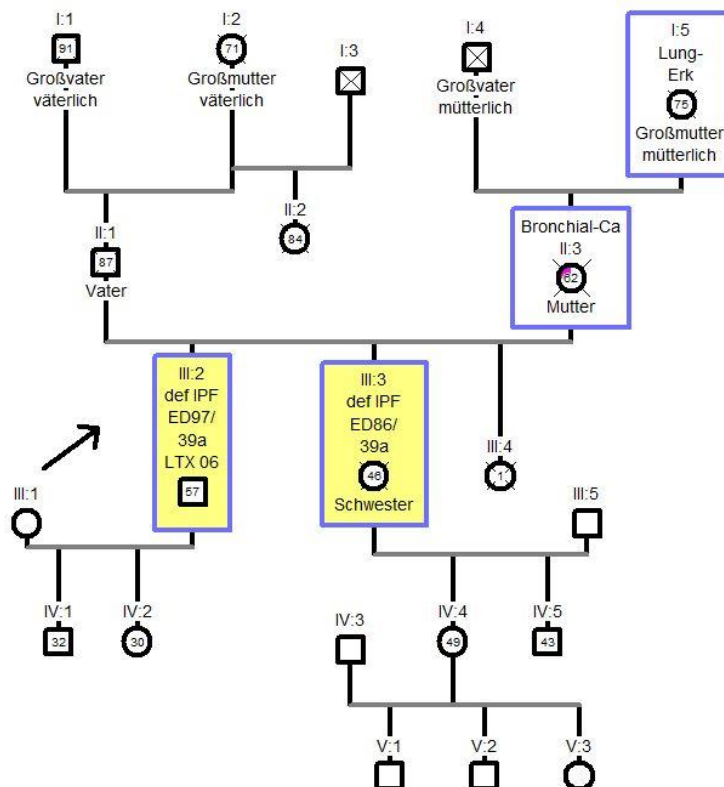


Abbildung 22: Stammbaum Nr.11

Generationen (I-V) mit 21 Mitgliedern, Indexpatient III:2, Lung-Erk= Lungenerkrankung, Bronchial-Ca= Bronchialkarzinom, LTX 06= Lungentransplantation 2006, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv

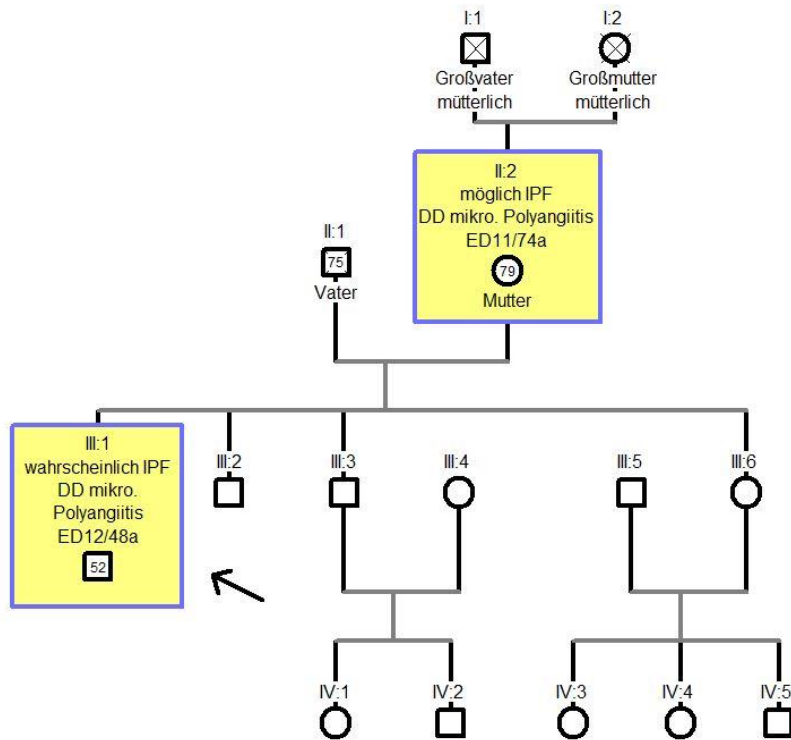


Abbildung 23: Stammbaum Nr.12

Generationen (I-IV) mit 15 Mitgliedern, Indexpatient III:1, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, DD= differentialdiagnostisch, mikro. Polyangiitis =mikroskopische Polyangiitis, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/ Alter bei Erstdiagnose in Jahren

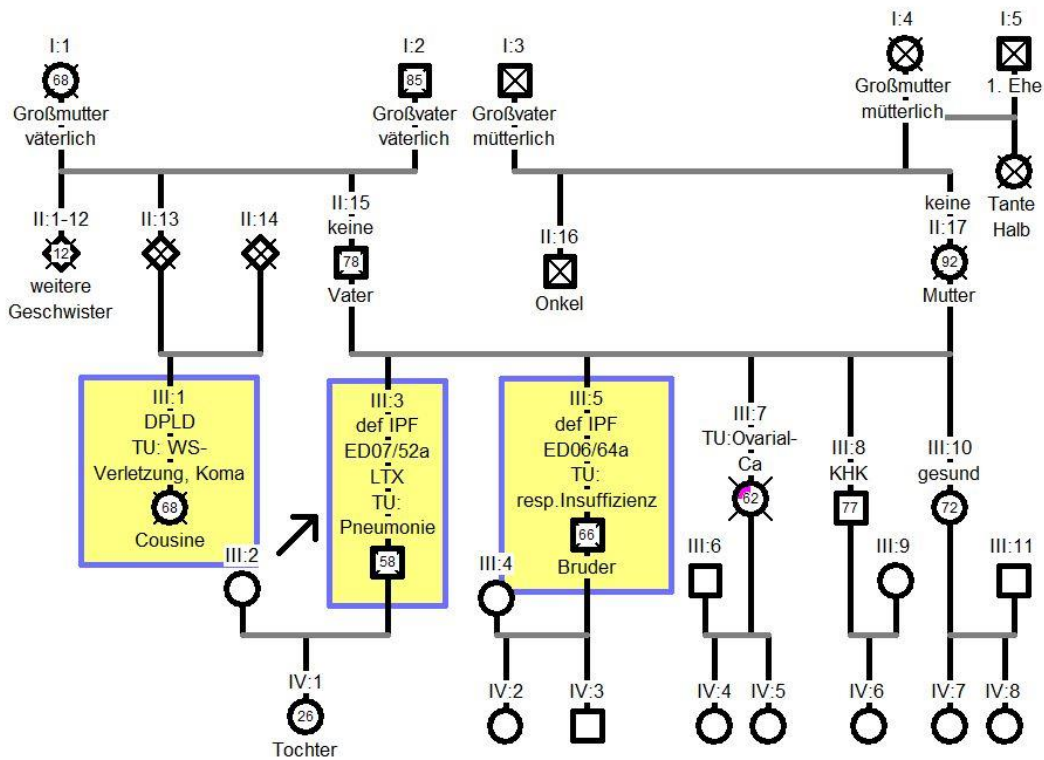


Abbildung 24: Stammbaum Nr.13

Generationen (I-IV) mit 42 Mitgliedern, Indexpatient III:3, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, TU= Todesursache, WS= Wirbelsäule, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, LTX= Lungentransplantation, resp.= respiratorische, Ovarial-Ca= Ovarialkarzinom, KHK= koronare Herzkrankheit

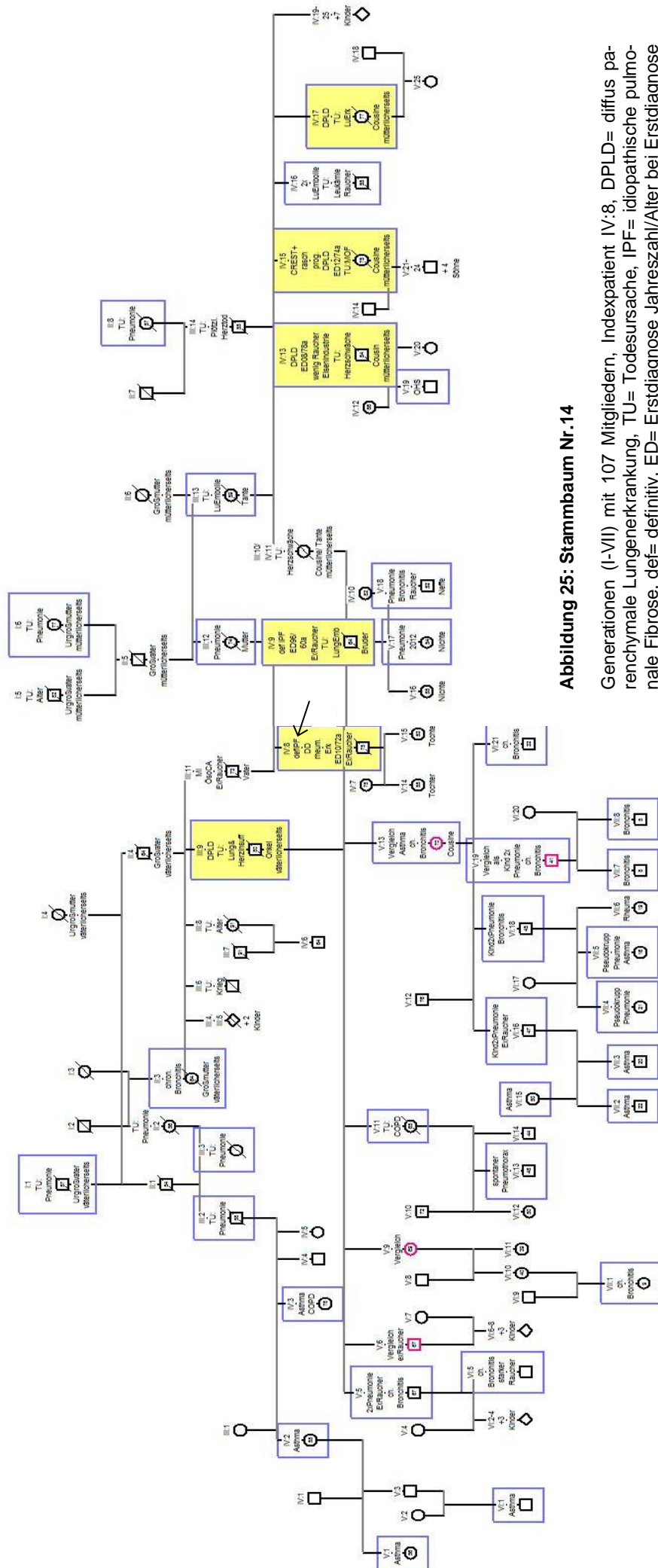


Abbildung 25: Stammbaum Nr.14

Generationen (I-VII) mit 107 Mitgliedern, Indexpatient IV:8, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, TU= Todesursache, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Lung& Herzinsuff= respiratorische und Herzinsuffizienz, ÖsoCA= Ösophaguskarzinom, LuEmbolie= Lungenembolie, ch= chronische, rheum. Erk.= rheumatische Erkrankung, prog.= progrediente, LuErk= Lungenerkrankung, MOF= Multiorganversagen, OHS= Obstruktives Hypoventilationssyndrom,

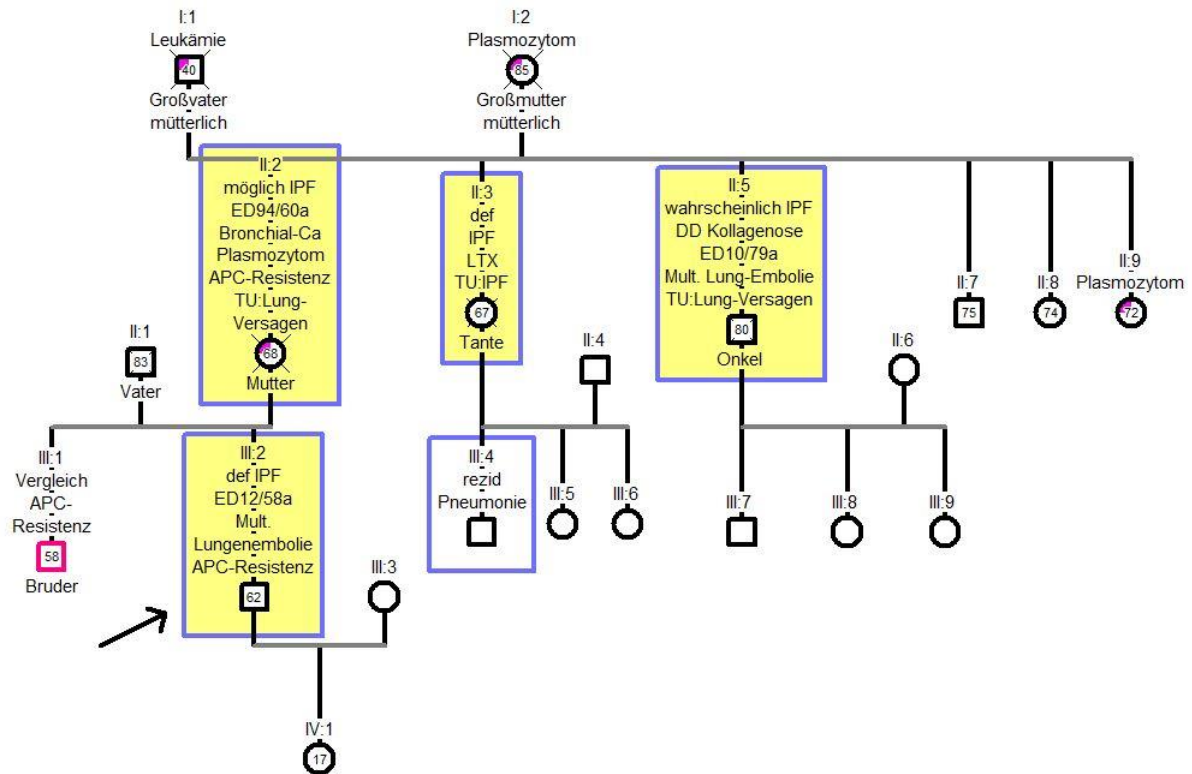


Abbildung 26: Stammbaum Nr.15

Generationen (I-IV) mit 21 Mitgliedern, Indexpatient III:2, TU= Todesursache, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, Bronchial-Ca= Bronchialkarzinom, APC= aktiviertes Protein C, LTX= Lungentransplantation, DD= differentialdiagnostisch, Mult.Lung-Embolie= multiple Lungenembolien, Lung-Versagen= Lungenversagen, rezid.= rezidivierende

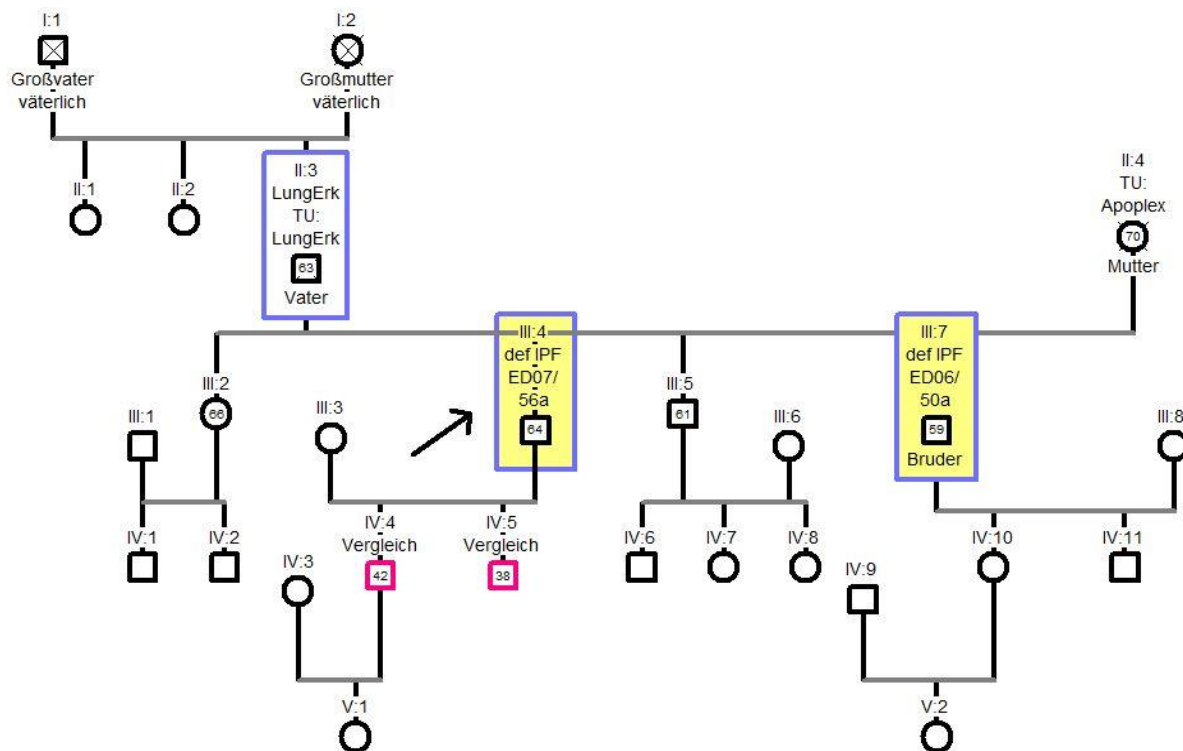


Abbildung 27: Stammbaum Nr.16

Generationen (I-V) mit 27 Mitgliedern, Indexpatient III:4, TU= Todesursache, LungErk= Lungenerkrankung, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren

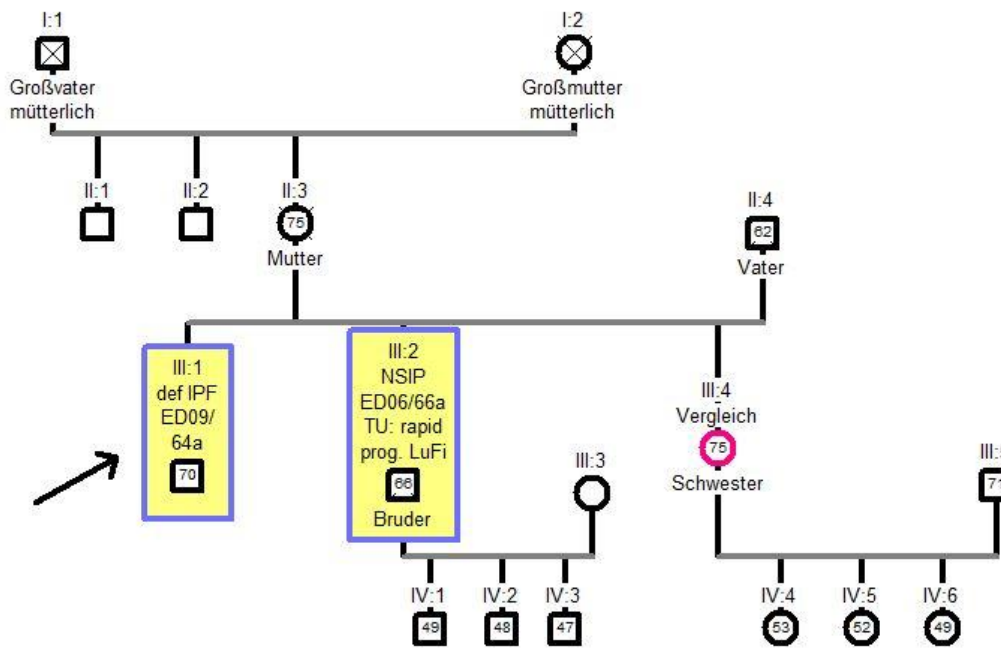


Abbildung 28: Stammbaum Nr.17

Generationen (I-IV) mit 17 Mitgliedern, Indexpatient III:1, TU= Todesursache, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, NSIP= nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, rapid prog. LuFi= rasch verlaufende Lungenfibrose

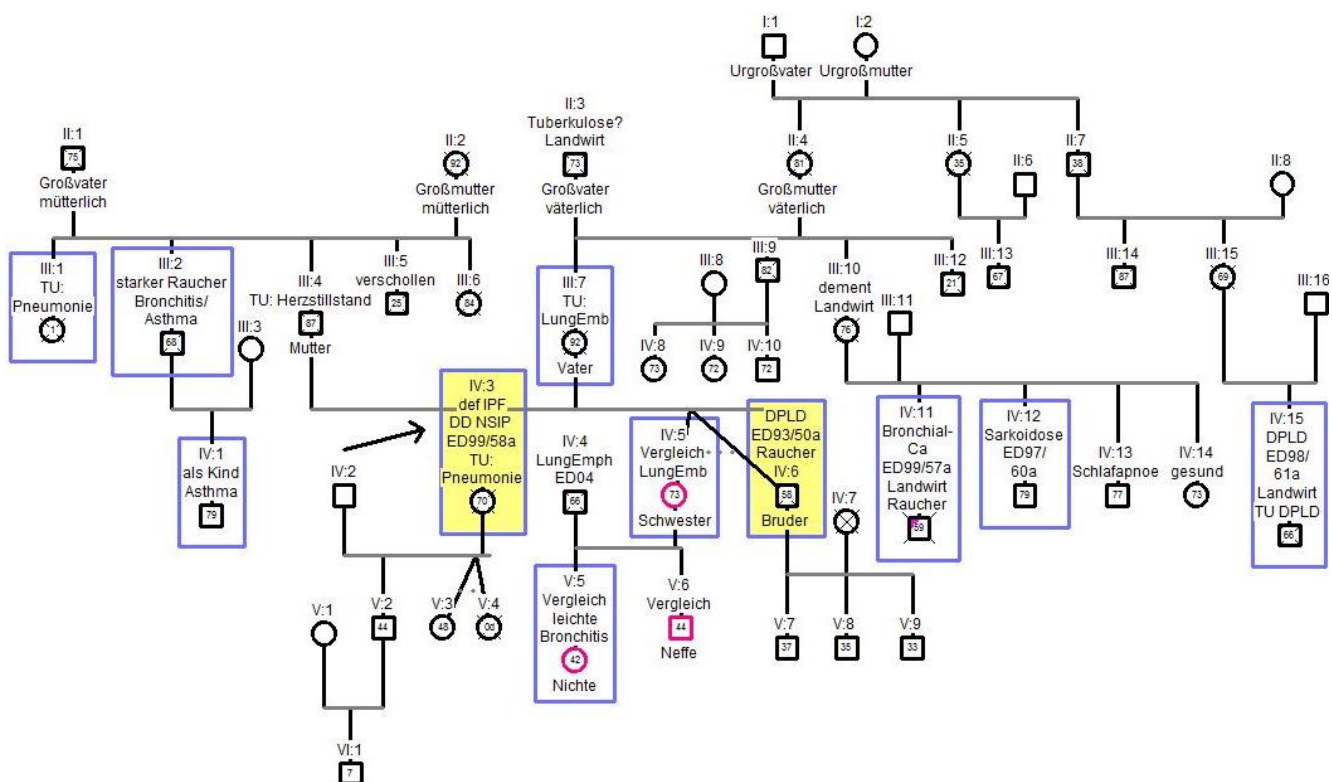
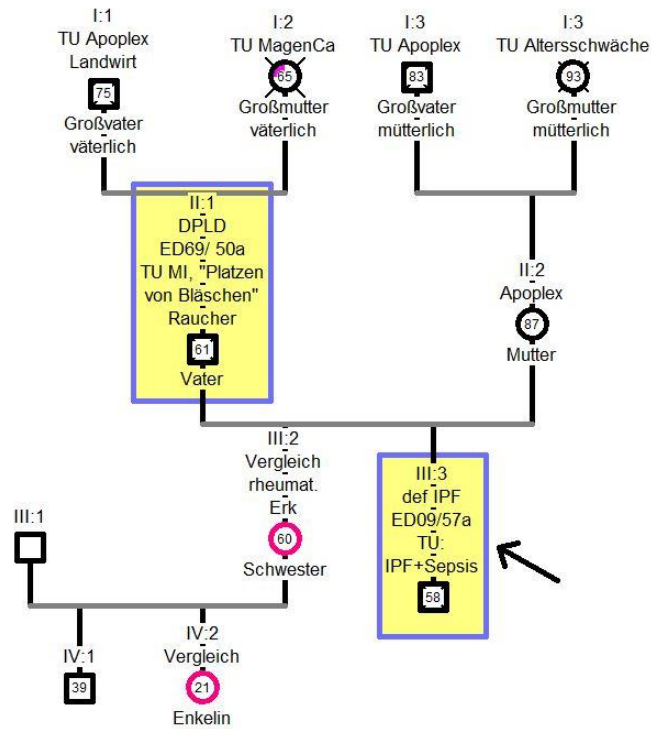


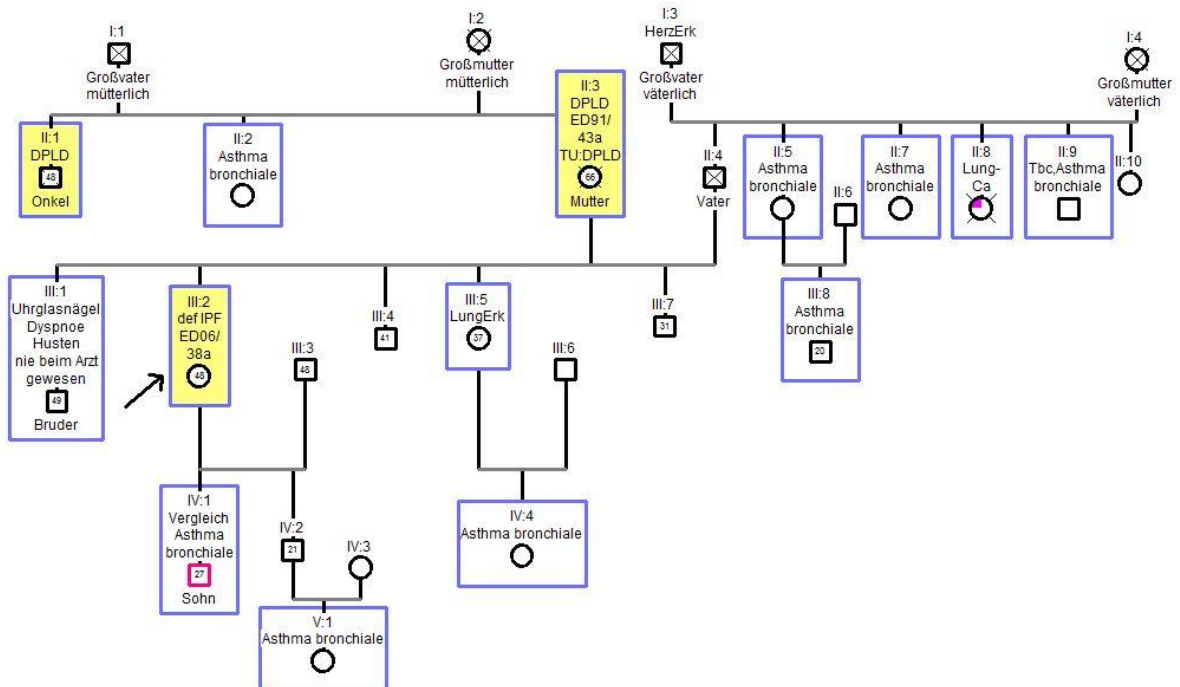
Abbildung 29: Stammbaum Nr.18

Generationen (I-VI) mit 51 Mitgliedern, Indexpatient IV:3, TU= Todesursache, LungEmb= Lungenembolie, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, DD= differentialdiagnostisch, NSIP= nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, LungEmph= Lungenemphysem, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, Bronchial-Ca= Bronchialkarzinom



**Abbildung 30: Stammbaum Nr.19**

Generationen (I-IV) mit 11 Mitgliedern, Indexpatient III:3, TU= Todesursache, MagenCa= Magenkarzinom, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, rheumat. Erk. =rheumatische Erkrankung



**Abbildung 31: Stammbaum Nr.20**

Generationen (I-V) mit 27 Mitgliedern, Indexpatient III:2, TU= Todesursache, HerzErk= Herzerkrankung, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, LungCa= Bronchialkarzinom, Tbc= Tuberkulose, LungErk= Lungenerkrankung

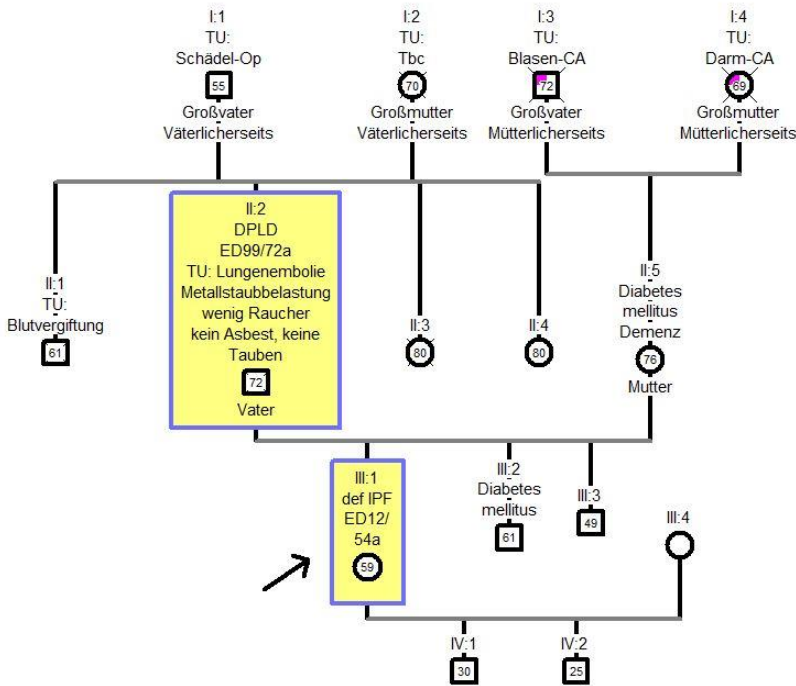


Abbildung 32: Stammbaum Nr.21

Generationen (I-IV) mit 15 Mitgliedern, Indexpatient III:1, TU= Todesursache, Schädel-Op= Schädeloperation, Tbc= Tuberkulose, Blasen-CA= Blasenkarzinom, Darm-CA=Darmkarzinom, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren

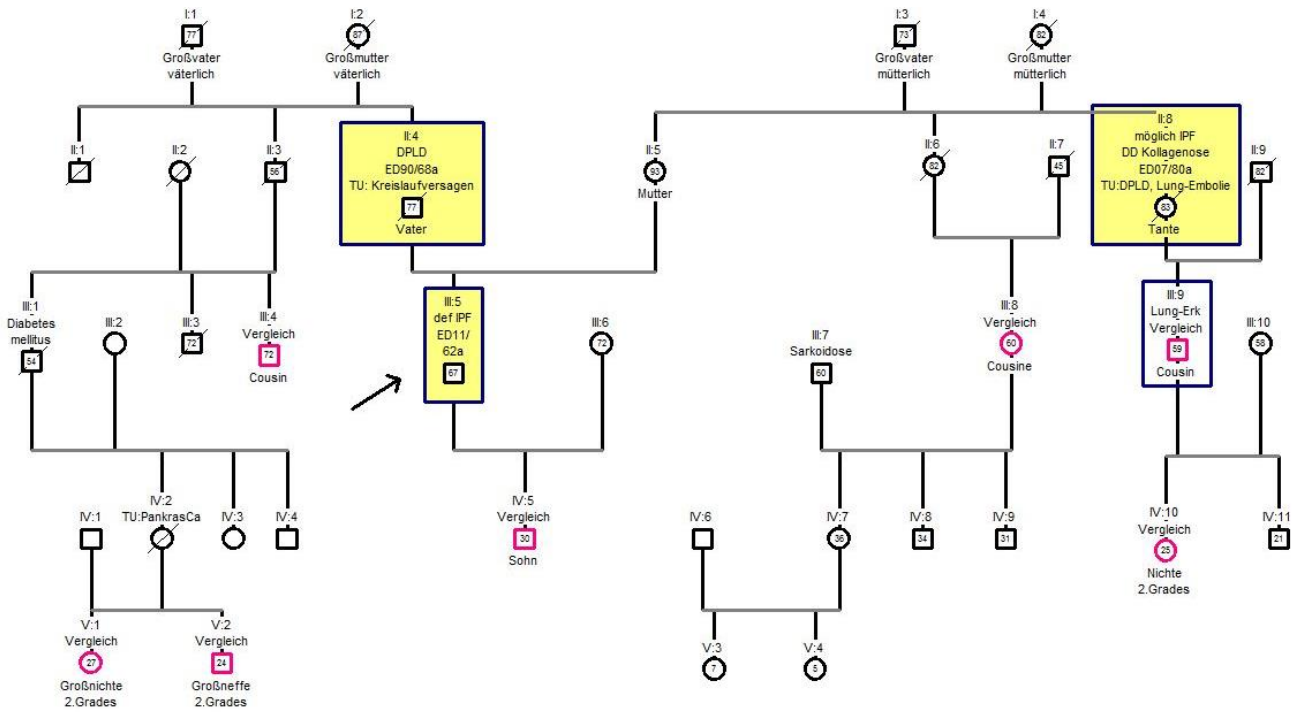


Abbildung 33: Stammbaum Nr.22

Generationen (I-V) mit 38 Mitgliedern, Indexpatient III:5, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, TU= Todesursache, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, DD= differentialdiagnostisch, Lung-Embolie= Lungenembolie, Lung-Erk= Lungenerkrankung, PankreasCa= Pankreaskarzinom, def= definitiv

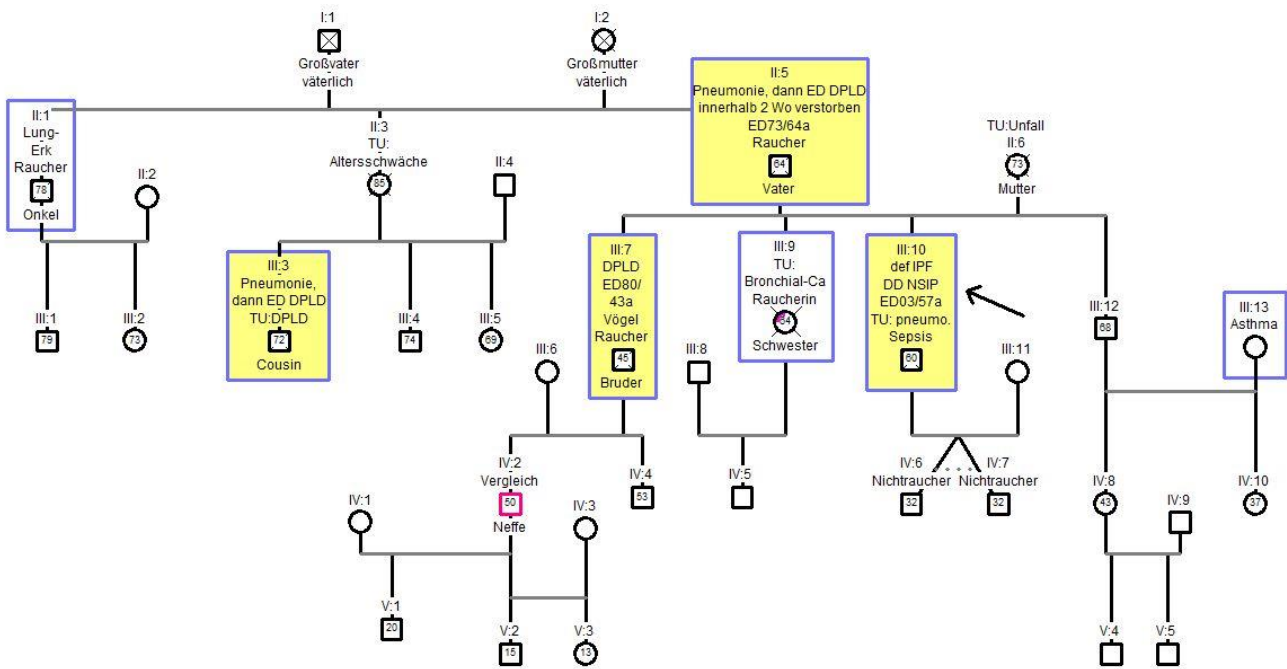


Abbildung 34: Stammbaum Nr.23

Generationen (I-V) mit 34 Mitgliedern, Indexpatient III:10, Lung-Erk= Lungenerkrankung, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, Wo= Wochen, TU= Todesursache, Bronchial-Ca= Bronchialkarzinom, DD= differentialdiagnostisch, NSIP= nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, pneumo. Sepsis= pneumogene Sepsis, Asthma= Asthma bronchiale, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv

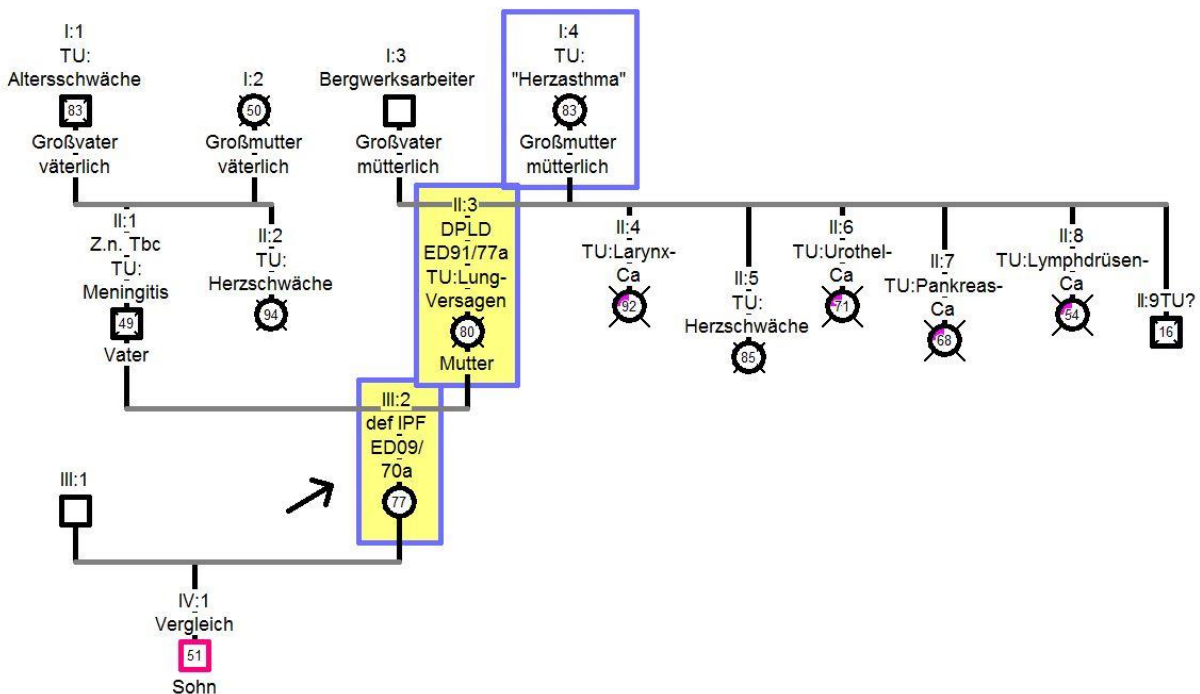


Abbildung 35: Stammbaum Nr.24

Generationen (I-IV) mit 16 Mitgliedern, Indexpatient III:2, TU= Todesursache, Z.n. Tbc= Zustand nach Tuberkulose, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, Lung-Versagen= Lungenversagen, Ca= Karzinom, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv

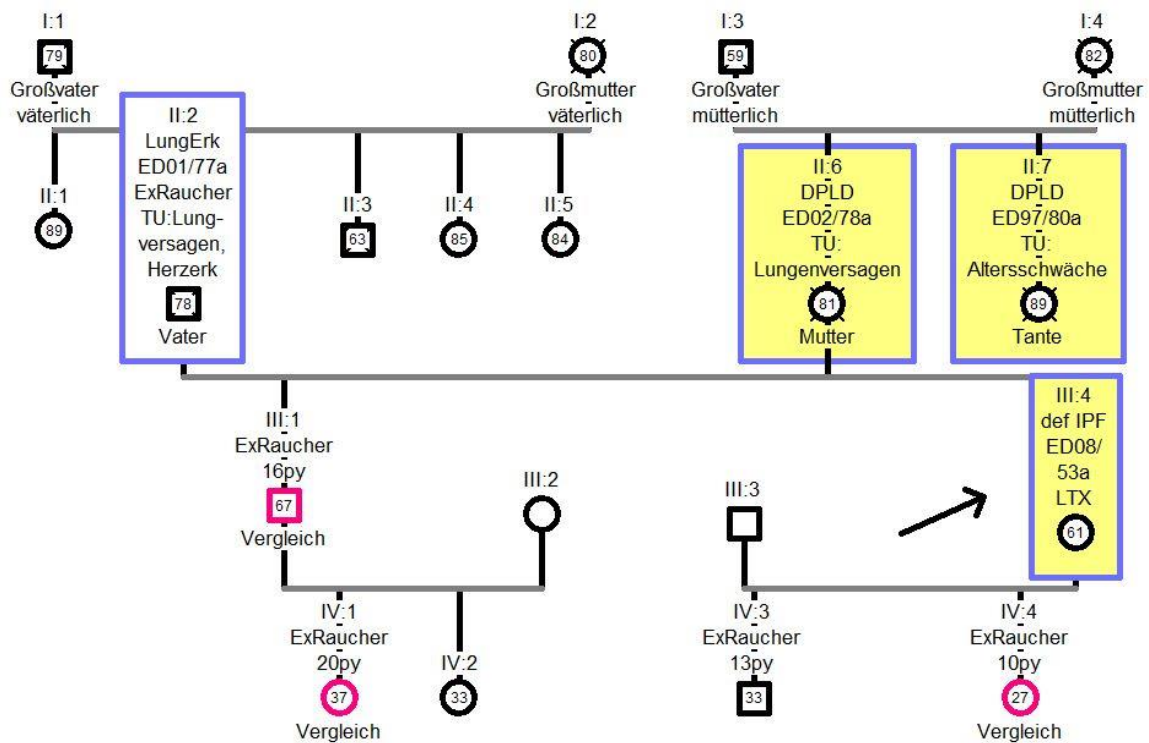


Abbildung 36: Stammbaum Nr.25

Generationen (I-IV) mit 19 Mitgliedern, Indexpatient III:4, Lung-Erk= Lungenerkrankung, ED= Erstdiagnose Jahreszahl/Alter bei Erstdiagnose in Jahren, TU= Todesursache, Lung-Versagen= Lungenversagen, Herz-erk= Herzerkrankung, DPLD= diffus parenchymale Lungenerkrankung, ExRaucher= ehemaliger Raucher, py= packyears, IPF= idiopathische pulmonale Fibrose, def= definitiv, LTX= Lungentransplantation

### **13 Ehrenwörtliche Erklärung**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **14 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Andreas Günther für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die freundliche und kompetente Betreuung. Ebenso danken möchte ich den Studienteilnehmern, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zudem möchte ich mich bei dem Team um Herrn Prof. Günther bedanken. Hierzu gehören alle MitarbeiterInnen des Lungenfibrosebüros, der Fibroseambulanz im UKGM und die MitarbeiterInnen im Klinikum Waldhof Elgershausen.

Ein besonderer Dank gilt Cornelia Scheld, Dr. Jasmin Wagner und Sandy Jones für die jahrelange hilfsbereite Unterstützung.

Dr. Anita Windhorst danke ich für die kompetente statistische Beratung.

Für das unermüdliche Korrekturlesen, der stets konstruktiven Kritik und für die uneingeschränkte Unterstützung, möchte ich mich herzlich bei Sascha Bock bedanken.

Ein besonders herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und die mir zu jederzeit liebevoll und vertrauensvoll zur Seite standen.