

Diplomarbeit

**Klinische Klassifikation von Patient*innen mit
pulmonaler Hypertonie und deren zugrunde liegenden
Mechanismen – eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Peter Christian Langkau B.A. M.Sc.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin,

Klinische Abteilung für Pneumologie

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gabor Kovacs PhD

Dr.ⁱⁿ med. univ. Dr.ⁱⁿ scient med. Teresa John

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 21.05.2025

Peter Christian Langkau B.A. M.Sc. eh.

Danksagung

Ich möchte mich bei den vielen Menschen bedanken, die mich während meines Studiums und bei der Fertigstellung dieser Diplomarbeit begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.ⁱⁿ scient.med. Teresa John, die mich von Beginn an mit größtem Engagement unterstützt hat und zu jeder Zeit für meine Fragen und Anliegen zur Verfügung stand. Die umfassende formale und inhaltliche Supervision hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein aufrichtiger Dank gilt ebenso Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gabor Kovacs, PhD, für die Möglichkeit diese Arbeit an der klinischen Abteilung für Pneumologie verfassen zu dürfen, sowie für seinen persönlichen Einsatz bei der Bereitstellung der Daten und die wertvollen praktischen Einblicke in die Rechtsherzkatheter-Untersuchung.

Zudem möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr.biol.hom. Dr.med.univ. Nikolaus Kneidinger für sein Vertrauen und die Gelegenheit zur Durchführung dieser Diplomarbeit bedanken.

Abschließend danke ich meiner Familie und meiner Verlobten von ganzem Herzen für die fortwährende und bedingungslose Unterstützung.

Zusammenfassung

Einleitung: Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist ein heterogenes Krankheitsbild deren Klassifikation auf klinischen Merkmalen, Hämodynamik und Pathophysiologie basiert. Komorbiditäten können die Klassifikation erschweren, wobei neben der primären eine sekundäre PH-Diagnose vergeben werden kann. Ziel dieser Arbeit ist die klinische Relevanz der PH-Klassifizierung und den Einfluss der Komorbiditäten auf das Überleben in unserem Kollektiv zu überprüfen.

Methoden: Alle PH-Patient*innen, die zwischen 2004-2024 an der klinischen Abteilung für Pneumologie der Medizinischen Universität Graz eine RHK-Untersuchung erhielten, wurden in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen. Für Gruppenvergleiche wurde je nach Datenverteilung ein Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test oder T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Der Vergleich von kategorialen Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Effektstärken zur Bewertung der Post-hoc-Tests wurden mittels Pearson-Korrelationskoeffizienten angegeben. Überlebensanalysen wurden mit dem Log-Rank-Test berechnet und durch Kaplan-Meier Kurven visualisiert.

Ergebnisse: Von 1.106 Patient*innen mit PH-Verdacht hatten 782 eine manifeste PH. Davon wurden 237 (30,3%) in Klasse 3, 194 (24,8%) in Klasse 1, 166 (21,2%) in Klasse 2, 129 (16,5%) in Klasse 4, 28 (3,6%) in Klasse 5 klassifiziert und weitere 28 (3,6%) als „nicht weiter klassifizierbare (n.d.)“ deklariert. Komorbiditäten existierten bei 691 (88,4%) der PH-Patient*innen, davon hatten 591 (85,5%) kardiale und 239 (34,6%) pulmonale Komorbiditäten. N=154 (19,7%) der PH-Patient*innen erhielten eine sekundäre PH-Klassifikation. Hierbei wurden am häufigsten die sekundäre PH-Klasse 3 (n=71; 46,1%) und Klasse 2 n=32 (20,8%) vergeben. Die häufigste Kombination einer primären und sekundären PH-Klassifikation bestand zwischen den Klassen 2 und 3 (35,7%). Patient*innen mit sekundärer PH-Klassifikation hatten im Vergleich zu keiner sekundären PH-Klassifikation mehr Komorbiditäten ($p<0,001$). Zwischen den PH-Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied im 10-Jahres-Überleben ($p<0,001$). Patient*innen mit ≥ 2 Komorbiditäten hatten dabei ein schlechteres Überleben als Patient*innen mit ≤ 1 Komorbiditäten ($p<0,001$).

Konklusion: Diese große monozentrische Kohortenstudie unterstreicht die Komplexität der PH-Phänotypisierung in der klinischen Praxis. Komorbiditätscluster und sekundäre PH-Klassifikationen sind häufig und beeinflussen sowohl den funktionellen Status als auch den Langzeitverlauf. Die Einbeziehung von Komorbiditätsprofilen in die Risikostratifizierung könnte das individualisierte PH-Management verbessern.

Abstract

Introduction: The classification of pulmonary hypertension (PH) is based on common clinical features, hemodynamics and the underlying pathophysiology and has direct therapeutic consequences. Comorbidities may complicate classifying resulting in a secondary PH diagnosis being assigned in addition to the primary PH diagnosis. This study aimed to investigate the clinical relevance of PH classification and comorbidities on survival.

Methods: Patients who underwent right heart catheterization at the Department of Pulmonology of the Medical University of Graz between 2004-2024 were included. For group comparisons, depending on the number of groups and the data distribution, a Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U-test or T-test for independent samples was performed. Categorical variables were compared using the chi-square test. Effect sizes were specified using Pearson correlation coefficients. Survival analyses were calculated using a log-rank test and visualized via Kaplan-Meier curves.

Results: Out of 1.106 patients with suspected PH, diagnosis was confirmed in 782. 237 (30.3%) were classified as class 3, 194 (24,8%) as class 1, 166 (21,2%) as class 2, 129 (16,5%) as class 4 and 28 (3,6%) as class 5, while another 28 (3,6%) patients were declared as “not further classified (n.d.)”. Comorbidities were present in 691 (88,4%) of PH patients, with 591 (85,5%) having cardiac and 239 (34,6%) pulmonary comorbidities. N=154 (19,7%) of PH patients received a secondary PH classification. Secondary PH class 3 (n=71; 46,1%) and class 2 n=32 (20,8%) were assigned most frequently. The most common combination of primary and secondary PH classification was between classes 2 and 3 (35,7%). Patients with a secondary PH classification had significantly more comorbidities compared to patients with no secondary PH diagnosis ($p<0,001$). There was a significant difference in 10-year survival between the PH classes ($p<0,001$), with PH class 4 and patients with non-classifiable PH showing a better survival. Patients with ≥ 2 comorbidities had significantly worse survival than patients with ≤ 1 comorbidities ($p<0,001$).

Conclusions: This extensive single-center cohort study underscores the challenges of accurately phenotyping PH in routine clinical settings. Comorbidity clusters and secondary forms of PH are common and significantly influence both functional capacity and long-term prognosis. Incorporating comorbidity patterns into risk assessment strategies could enhance personalized approaches to PH management.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Die pulmonale Hypertonie	7
1.1.1 Definition und Einführung.....	7
1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	9
1.1.3 Symptome, Klinik und Prognose.....	11
1.2 Historie der PH-Klassifikation	13
1.2.1 WSPH Genf 1973 und WSPH Evian 1998.....	13
1.2.2 WSPH Venedig 2003 und die ESC Leitlinie 2004.....	15
1.2.3 WSPH Dana Point 2008 und die ESC/ERS Leitlinie 2009.....	16
1.2.4 WSPH Nizza 2013 und die ESC/ERS Leitlinie 2015.....	17
1.2.5 WSPH Nizza 2018 und die ESC/ERS Leitlinie 2022.....	18
1.2.6 WSPH Barcelona 2024.....	19
1.3 Pathophysiologie einzelner PH-Gruppen	22
1.3.1 Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie.....	23
1.3.2 Gruppe 2: PH bei Linksherzerkrankung.....	24
1.3.3 Gruppe 3: PH bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie.....	24
1.3.4 Gruppe 4: Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie.....	25
1.3.5 Gruppe 5: PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen.....	26
1.4 Diagnostik der PH	28
1.5 Therapie der PH	31
1.6 Aktueller Stand der Forschung	33
1.7 Ziele und Hypothesen	34
1.7.1 Hauptzielgröße.....	34
1.7.2 Nebenzielgröße.....	34
1.7.3 Hypothesen.....	34
2 Material und Methoden	35
2.1 Studienpopulation	35
2.1.1 Einschlusskriterien.....	35
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	35
2.2 Definition, Klassifikation, Sekundär Diagnosen, Komorbiditäten	36
2.3 Durchgeführte Untersuchungen	37
2.3.1 Rechtsherzkatheter.....	37
2.3.2 Transthorakale Echokardiographie.....	38
2.3.3 Lungenfunktion.....	40
2.3.4 Blutgasanalyse.....	41
2.3.5 Spiroergometrie.....	41
2.3.6 6-Minuten Gehstest.....	43
2.3.7 Labordiagnostik.....	43
2.3.8 Elektrokardiogramm.....	44
2.3.9 WHO-FC.....	45
2.4 Ethische Überlegungen und Datensicherheit	46
2.5 Statistische Auswertung	46

3	<i>Ergebnisse</i>	48
3.1	Datenbeschaffenheit	48
3.2	Deskriptive Statistik	49
3.2.1	Basischarakteristika der Studienpopulation	49
3.2.2	Häufigkeitsverteilung von primären und sekundären PH-Klassen	51
3.2.3	Komorbiditäten	54
3.2.4	Spezifische PH-Medikation	57
3.2.5	WHO-FC Klassen	58
3.3	Gruppenvergleiche	59
3.3.1	Vergleich Funktionsparameter u. Komorbiditäten zw. primären PH-Klassen	59
3.3.2	Vergleich Funktionsparameter und Komorbiditäten zw. Patient*innen mit vs. ohne Sekundärklassifikation	63
3.3.3	Überlebensanalysen – Kaplan-Meier-Kurven	69
4	<i>Diskussion</i>	73
4.1	Häufigkeitsverteilung der PH-Klassen	73
4.2	Überlebensanalysen im Grazer PH-Kollektiv	76
4.3	Klinische Relevanz der Komorbiditäten	79
4.4	Forschungsausblick	84
4.5	Limitationen	86
5	<i>Konklusion</i>	87
	<i>Literaturverzeichnis</i>	88
	<i>Anhang</i>	95

Abkürzungsverzeichnis

6MGT	6-Minuten Gehstest
BGA	Blutgasanalyse
BPA	pulmonale Ballonangioplastie
CCB	Calciumkanalblocker
CI	Cardiac Index
CO	Herzminutenvolumen (Cardiac Output)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CpcPH	kombinierte prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie
CTEPH	chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
CW	continuous wave
DCLO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge
dPAP	diastolischer pulmonal arterieller Druck
DPLD	Diffuse Parenchymatöse Lungenerkrankung
ECS	European Society of Cardiology
EKG	Elektrokardiogramm
EPH	belastungsabhängige pulmonale Hypertonie
ERA	Endothelinrezeptor-Antagonisten
ERS	European Respiratory Society
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
IpcPH	isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HPV	hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
LA	linkes Atrium; linksatrial

LV	linker Ventrikel; linksventrikulär
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales pro b-Type natriuretisches Peptid
PA	Pulmonalarterie
PD	primäre PH-Diagnose
PEA	pulmonale Endarteriektomie
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PAWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankung
PVP	pulmonary vascular phenotype
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
PH	Pulmonale Hypertonie
RAP	rechtsatrialer Druck
RCT	randomized controlled trial
RHK	Rechtsherzkatheter
RV	rechter Ventrikel
sGC	Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase
sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck
SD	sekundäre PH-Diagnose
SSc	systemische Sklerose
TAPSE	systolische Exkursion der Trikuspidalringebene
TLC	totale Lungenkapazität
TPG	transpulmonaler Gradient

TRINS	Trikuspidalinsuffizienz
TRV	Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz
VC	Vitalkapazität
VCI	Vena Cava inferior
VTE	venöse Thromboembolie
WHO-FC	World Health Organization Functional Class
WSPH	Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie
WU	Wood Einheiten

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick Weltsymposien und ESC/ERS Leitlinien von 1973 bis 2024	13
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei Patient*innen mit Verdacht auf PH.....	30
Abbildung 3: RHK-Untersuchung in der pneumologischen Ambulanz Graz.....	38
Abbildung 4: Echokardiographie im Rahmen der PH-Diagnostik.....	39
Abbildung 5: Bestimmung der Lungenfunktionsparameter	41
Abbildung 6: Spiroergometrie und BGA	42
Abbildung 7: Durchführung des 6MGT	43
Abbildung 8: EKG-Untersuchung	44
Abbildung 9: Flow Chart: Ein- und Ausschlusskriterien.	48
Abbildung 10: Relative und absolute Häufigkeiten der primären PH-Diagnosen	51
Abbildung 11: Relative und absolute Häufigkeiten der Sekundär Diagnosen	53
Abbildung 12: Relative Häufigkeit der Komorbiditäten nach Erkrankungsgruppen	54
Abbildung 13: Komorbiditäten innerhalb der jeweiligen PH-Klasse.....	55
Abbildung 14: Anteil an PH-Patient*innen mit WHO-FC I-IV.....	58
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten je PH-Klasse.....	60
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten zwischen PD und SD.....	64
Abbildung 17: Vergleich des 10-Jahres-Überlebens: primäre PH-Klassifikation.....	69
Abbildung 18: Vergleich des 10-Jahres-Überlebens: PD und SD.....	70
Abbildung 19: Vergleich des 10-Jahres-Überlebens: Anzahl Komorbiditäten.	71
Abbildung 20: Vergleich des 10-Jahres-Überlebens: Anzahl Komorbiditäten je Klasse ...	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische Charakteristika der PH.....	8
Tabelle 2: Klinische Klassifikation der PH und zugrunde liegende Ursachen.....	10
Tabelle 3: Klinische Zeichen der Pulmonalen Hypertonie.....	11
Tabelle 4: Überblick Evian Klassifikation von 1998	15
Tabelle 5: Klinische Klassifikation der PH basierend auf dem WSPH 2024.....	21
Tabelle 6: Überblick PH-Klassifikation (Gruppen, Hämodynamik, Ätiologie).....	23
Tabelle 7: Beschreibung der WHO-FC I-IV der Pulmonalen Hypertonie	45
Tabelle 8: Basischarakteristika.....	50
Tabelle 9: Übersicht über die häufigsten Untergruppen der primären PH-Klassen.....	52
Tabelle 10: Übersicht der absoluten Häufigkeiten von PD und SD	53
Tabelle 11: Absoluter und relativer Anteil an Komorbiditäten je PH-Klasse.....	55
Tabelle 12: Darstellung einzelner kardialer und pulmonaler Erkrankungen.....	56
Tabelle 13: Übersicht PH-Medikation.....	57
Tabelle 14: Gruppenvergleichs zwischen den primären PH-Klassen	62
Tabelle 15: Ergebnisse des Vergleichs von PD versus SD.	68
Tabelle 16: Phänotypen der COPD-PH.....	82

1 Einleitung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist ein komplexes Krankheitsbild und umfasst eine Vielzahl von Zustandsbildern, die zu einem erhöhten Druck in den Lungengefäßen führen [1–3]. Die Diagnose einer PH wird mittels Rechtsherzkatheter (RHK) gestellt und ist definiert durch einen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) > 20 mmHg in Ruhe. Abhängig von weiteren hämodynamischen Parametern, wie dem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAWP) und dem pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR), der klinischen Präsentation sowie der zugrundeliegenden Erkrankung, lassen sich fünf PH-Gruppen abgrenzen: Die meisten Betroffenen lassen sich der Gruppe 2 (PH assoziiert mit Linksherzerkrankung) sowie der Gruppe 3 (PH assoziiert mit Lungenerkrankungen) zuordnen. Weitaus seltener sind die Gruppe 1 (pulmonal arterielle Hypertonie, PAH), die Gruppe 4 (chronisch-thromboembolische PH; CTEPH) und die Gruppe 5 (unklar bzw. multifaktoriell bedingte PH) [1].

Die korrekte Klassifizierung der PH-Patient*innen in eine der fünf Gruppen ist hierbei von großer Bedeutung, da sich je nach Gruppe unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben, die die Lebensqualität, Belastbarkeit, Morbidität und nicht zuletzt die Prognose dieser Patient*innen maßgeblich beeinflussen können. Insbesondere bei multimorbiden Patient*innen gestaltet sich die Klassifizierung jedoch als schwierig. Aufgrund verschiedener Nebendiagnosen ist eine eindeutige Klassifizierung nicht immer möglich, sodass die Herausforderung darin besteht die eine Erkrankung zu identifizieren, die als primäre Ursache der PH angesehen werden kann [2].

Im Rahmen dieser Arbeit werden alle PH-Patient*innen die zwischen 2004 und 2024 an der klinischen Abteilung für Pulmonologie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz diagnostiziert bzw. betreut wurden, hinsichtlich ihrer primären PH-Klassifikation analysiert. Neben der Erhebung der Klassifikation entsprechend der oben aufgeführten PH-Gruppen, wird aufgezeigt anhand welcher Kriterien die Zuordnung erfolgte. Zudem wird herausgearbeitet bei wie vielen PH-Patient*innen die Klassifizierung aufgrund konkurrierender Diagnosen erschwert war, was eine sekundäre PH-Klassifikation rechtfertigte.

1.1 Die pulmonale Hypertonie

1.1.1 Definition und Einführung

Die Definition und Klassifikation der PH wurde in den vergangenen Jahrzehnten stetig entsprechend dem Wissensstand der Forschung adaptiert (siehe auch Kapitel 1.2). Die aktuelle Definition der PH wurde in den ESC/ERS Leitlinien von 2022 festgesetzt und definiert eine PH ab einem mPAP > 20 mmHg in Ruhe [1]. Dieser Grenzwert ist altersunabhängig und wird von Gesunden nur äußerst selten überschritten [4,5]. Zudem konnte gezeigt werden, dass bereits ein mäßig erhöhter mPAP von 21-25 mmHg mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist – unabhängig von anderen Komorbiditäten [6,7].

Um die pathophysiologische Ursache des erhöhten Drucks in der Lungenstrombahn weiter eingrenzen zu können ist es notwendig neben dem mPAP noch weitere hämodynamische Parameter zu berücksichtigen. Anhand des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR¹) und dem pulmonalarteriellen Verschlussdrucks (PAWP) lässt sich eine Unterscheidung zwischen einer präkapillären PH, einer isoliert postkapillären PH (IpcPH) und einer kombinierten prä- und postkapillären PH (CpcPH) treffen. Daneben existieren nicht klassifizierbare Formen der PH. Die belastungsabhängige PH (EPH) wird hingegen über eine Differenz des mPAP/Cardiac Output (Herzminutenvolumen, CO) -Slope zwischen Ruhe und Belastung von >3 mmHg/L/min definiert [1].

Während ein PAWP > 15 mmHg bei gleichzeitigem PVR ≤ 2 WU für eine isoliert postkapilläre Ursache spricht (i.e.L bedingt durch eine Linksherzerkrankung, die zu einem Rückstau in die Lungenstrombahn führt), ist ein PAWP ≤ 15 mmHg bei einem PVR > 2 WU kennzeichnend für eine präkapilläre Ursache, wie sie bei der PAH vorkommt [1]. Eine Kombination von prä- und postkapillärer PH sowie die aktuellen Grenzwerte sind in nachfolgender Tabelle 1 dargestellt:

¹ Die Berechnung des PVR [Wood Units; WU] erfolgt mittels nachstehender Formel und wird aus der Differenz von mPAP zu PAWP gebildet und ins Verhältnis zum Herzzeitvolumen (CO) gesetzt: $PVR = (mPAP - PAWP) / CO$ [8].

Definition	Hämodynamische Charakteristika
PH	mPAP > 20 mmHg
präkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
isolierte postkapilläre PH (IpcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
kombinierte prä- u. postkapilläre PH (CpcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
unklassifizierte PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
belastungsabhängige PH	Anstieg mPAP/CO-Slope > 3 mmHg/L/min bei Belastung

Tabelle 1: Hämodynamische Charakteristika der PH [1,2]

Obwohl diese im RHK gemessenen Werte eine Voraussetzung für die Diagnose sind und wichtige Einblicke in die Hämodynamik erlauben, ist eine genaue Klassifizierung der PH erst unter Berücksichtigung von weiteren Faktoren wie Lungenfunktionsparametern, thorakaler Bildgebung, Echokardiographie, Labor und nicht zuletzt dem klinischen Erscheinungsbild und vorliegenden Komorbiditäten möglich. So kann eine präkapilläre PH nicht nur durch die oben aufgeführte PAH verursacht werden, sondern auch die Folge einer Lungenerkrankung oder einer CTEPH sein [2]. Dieses Beispiel verdeutlicht die Relevanz einer umfassenden Diagnostik (siehe Kapitel 1.3) und der klinischen Evaluation von Patient*innen, um die primäre Ursache für die PH zu identifizieren. Die klinische Klassifikation und deren Herausforderungen werden im Kapitel 1.3 näher beleuchtet.

1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Weltweit ist ~1 Prozent der Bevölkerung von der PH betroffen, wobei die Prävalenz ab einem Alter von 65 Jahren deutlich zunimmt [3,9]. Erschwert werden genaue Aussagen zur Epidemiologie jedoch durch die Tatsache, dass die Grenzwerte für die Definition der PH in der Vergangenheit immer wieder angepasst wurden. Darüber hinaus stammt ein Großteil derzeitiger Erkenntnisse von Register-Daten aus Ländern, die ein hohes Einkommen aufweisen. Es ist anzunehmen, dass eine vergleichsweise höhere Krankheitslast in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen vorliegt, was durch die erhöhte Prävalenz von Komorbiditäten in diesen Ländern zu erklären ist. Die mitunter fehlende Möglichkeit zur standardisierten Diagnostik mittels RHK in einigen dieser Regionen, lassen daher keine exakten Aussagen zur Epidemiologie zu und beschränken die Aussagekraft der aktuellen Datenlage [3].

Die PH lässt sich nicht auf eine einzelne Ursache zurückführen, sondern ist mit zahlreichen Erkrankungen assoziiert. Neben einer primären Ursache können sekundäre Ursachen vorliegen, die eine eindeutige ätiologische Zuordnung erschweren. Verschiedene Formen – wie etwa die idiopathische, hereditäre, angeborene, unklar/ multifaktorielle, medikamentös-toxische PH – unterstreichen die Heterogenität dieser Erkrankung. Die weltweit führende Ursache für die Entwicklung einer PH ist jedoch die Linksherzerkrankung, welche in den vergangenen Jahrzehnten deutlich zugenommen hat und vor allem ältere Menschen betrifft (~5-10% der über 65-Jährigen). Daneben sind Lungenerkrankungen als zweithäufigste Gruppe für die Entstehung einer PH verantwortlich. Dies betrifft insbesondere die chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) aber auch Patient*innen mit interstitiellen Lungenerkrankungen [1,9]. Andere Risikofaktoren sind weitaus seltener, können jedoch je nach geographischer Region eine wichtige Rolle spielen. So können etwa Infektionskrankheiten (wie Schistosomiasis, HIV, pulmonale Tuberkulose), nicht korrigierte angeborene Herzfehler, rheumatische Herzkrankheiten, Pneumokoniosen und Sichelzellanämien eine häufigere Ursache für die PH in Entwicklungsländern darstellen [1,3,9].

Die nachstehende Tabelle 2 zeigt die aktuelle klinische Klassifikation der PH und gibt einen Überblick zu den relevanten Ursachen und Assoziationen. Eine detaillierte Darstellung der einzelnen Gruppen folgt in Kapitel 1.3.

1.	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1	idiopathisch
1.1.1	non-responder im Vasoreaktivitätstest
1.1.2	akute responder im Vasoreaktivitätstest
1.2	hereditär
1.3	medikamentös/ toxisch
1.4	PAH assoziiert mit:
1.4.1	Bindegewebserkrankungen
1.4.2	HIV-Infektion
1.4.3	portaler Hypertonie
1.4.4	kongenitaler Herzkrankheit
1.4.5	Schistosomiasis
1.5	PAH mit Merkmalen einer venösen/kapillären (PVOD/PCH) Beteiligung
1.6	persistierende PH des Neugeborenen
2.	PH assoziiert mit Linksherzerkrankung
2.1	Herzinsuffizienz
2.1.1	HFpEH
2.1.2	HF _r EF und HF _{mr} EF
2.2	Herzklappenvitien
2.3	angeborene/ erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu postkapillärer PH führen
3.	PH assoziiert mit Lungenerkrankung und/oder Hypoxie
3.1	obstruktive Lungenerkrankungen oder Lungenemphysem
3.2	restriktive Lungenerkrankungen
3.3	gemischt obstruktiv-restriktive Lungenerkrankungen
3.4	Hypoventilationssyndrome
3.5	Hypoxie ohne Lungenerkrankung (z.B. höhenbedingt)
3.6	pulmonale Entwicklungsstörungen
4.	PH assoziiert mit pulmonalarterieller Obstruktion
4.1	CTEPH
4.2	andere Obstruktionen (z.B. durch Angiosarkome oder andere maligne/benigne Tumore)
5.	PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
5.1	hämatologische Erkrankungen
5.2	systemische Erkrankungen
5.3	metabolische Erkrankungen
5.4	chronische Nierenerkrankung mit oder ohne Hämodialyse
5.5	thrombotische Mikroangiopathie durch Lungentumor
5.6	fibrosierende Mediastinitis

Tabelle 2: Klinische Klassifikation der PH und zugrunde liegende Ursachen [1]; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HF_{mr}EF, Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HF_rEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

1.1.3 Symptome, Klinik und Prognose

Das Kardinalsymptom der PH ist die zunehmende Belastungsdyspnoe und ergibt sich aus der rechtsventrikulären Funktionseinschränkung. Daneben können Müdigkeit, rasche Erschöpfbarkeit, Palpitationen und Bendopnoe in den frühen Krankheitsstadien auftreten. Mit zunehmendem Krankheitsverlauf können weitere Symptome, wie Hämoptysen, abdominelles Völlegefühl, Übelkeit, Synkopen sowie Gewichtszunahme hinzukommen. Manchmal kommt es zu einem Druckgefühl auf der Brust, Heiserkeit oder Husten, was auf die dilatierten Pulmonalarterien zurückzuführen ist, die eine Kompressionen thorakaler Strukturen verursachen [1].

Die Symptome der PH sind jedoch zunächst unspezifisch oder überhaupt nicht vorhanden, solange der rechte Ventrikel den erhöhten Druck in den Pulmonalarterien kompensieren kann. In einigen Fällen erfolgt die initiale Diagnosestellung daher verzögert. Zudem kann sich die klinische Präsentation in Abhängigkeit von der Ätiologie unterscheiden. So kann eine Ruhedyspnoe ein Hinweis für eine vorbestehende Lungenerkrankung sein, während ein Raynaud-Phänomen auf eine zugrundeliegende Bindegewebserkrankung hindeutet. Eine umfassende klinische Untersuchung ist daher von großer Bedeutung [1,10–12].

Wichtige klinische Zeichen sind in nachstehender Tabelle 3 zusammengefasst und der aktuellen ESC/ERS Leitlinie von 2022 entnommen:

Zeichen der PH
<ul style="list-style-type: none">zentrale/ periphere/ gemischte Zyanose, prominenter 2. Herzton , 3. Herzton (rechtsventrikulär), Systolikum (Trikuspidalinsuffizienz), Diastolikum (Pulmonalinsuffizienz)
Hinweise auf zugrundeliegende Ätiologie
<ul style="list-style-type: none">Trommelschlegelfinger: kongenitaler Herzfehler, Lungenfibrose, Bronchiektasien, pulmonale venookklusive Erkrankung, Lebererkrankung, Persistierender Ductus Arteriosus/ Eisenmenger-SyndromAuskultation (Rasselgeräusche/Giemen/Herzgeräusche): Lungen- oder HerzerkrankungZeichen einer tiefen Beinvenenthrombose: CTEPHTeleangiektasien: Hereditäre hämorrhagische Teleangiiektasie, Systemische SklerodermieSklerodaktylie/ Raynaud-Phänomen/ digitale Ulzera/ gastroösophageale Refluxkrankheit: Systemische Sklerose
Zeichen des rechtsventrikulären Rückwärtsversagen
<ul style="list-style-type: none">dilatierte und pulsierende Jugularvenen, abdominale Auftreibung, Hepatosplenomegalie, Aszites, periphere Ödeme
Zeichen des rechtsventrikulären Vorwärtsversagen
<ul style="list-style-type: none">periphere Zyanose, Schwindel, Blässe, kalte Extremitäten, verlängerte Rekapillarierungszeit

Tabelle 3: Klinische Zeichen der Pulmonalen Hypertonie [1]

Unabhängig von der PH-Klassifikation und der zugrundeliegenden Erkrankung ist das Auftreten einer PH mit einer Einschränkung der Belastbarkeit und einer erhöhten Mortalität assoziiert, wobei sich die Überlebensrate zwischen den PH-Gruppen unterscheidet [7,12]. Die 1-Jahres-Überlebensraten bei PAH (Gruppe 1) liegen je nach Register zwischen 68% und 93%, für das 3-Jahresüberleben zwischen 39% und 77% [9]. Anhand individueller Parameter² lassen sich mithilfe von Risiko-Stratifizierungs-Modellen genauere Aussagen über die Mortalität einzelner PAH-Patient*innen treffen [1]. Die 1-Jahres-Sterblichkeitsrate von PH-Patient*innen aus Gruppe 2 wird auf bis zu 32% geschätzt, wobei Nierenerkrankungen, Anämie, hohes Alter, rechtsventrikuläre Funktionsstörung und eine CpcPH mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind [12,13]. Die 1-Jahres-Überlebensrate von PH-Patient*innen aus Gruppe 3 wurde in einer Kohortenstudie von 2019 mit 79% angegeben, wobei die DLCO hier einen maßgeblichen Einfluss zeigte [14]. PH-Patient*innen aus Gruppe 4 (CTEPH) zeigen eine vergleichsweise günstige Prognose, sofern diese einer chirurgischen Therapie zugeführt werden. Die 3-Jahre-Überlebensrate beträgt in dieser Gruppe 90% bei chirurgischer Intervention und verringert sich auf 70% ohne entsprechende Maßnahmen [15].

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass bereits eine leichte Erhöhung des mPAP zwischen 21 und 24 mmHg mit einer eingeschränkten Prognose einhergeht und dies auch ohne vorhandene Komorbiditäten und unabhängig vom Alter der Patient*innen zutrifft [7]. Auch bei normalen pulmonalen Druckwerten in Ruhe, kann sich eine Erhöhung der Drücke unter Belastung bereits negativ auf die kardiopulmonale Belastbarkeit und die Prognose auswirken [16,17]. Neben dem Druck in der Lungenstrombahn spielt jedoch auch die Funktion des rechten Herzens eine bedeutende Rolle. Kommt es im Rahmen einer länger bestehenden Druckbelastung des rechten Herzens zu einem Missverhältnis der rechtsventrikulären endsystolischen Elastizität und der pulmonal arteriellen Elastizität (sog. RV-PA-Uncoupling³), ist dies mit einer schlechteren Prognose assoziiert [7].

² Je nach Risiko-Stratifizierungs-Modell werden für die Berechnung Werte aus der Echokardiographie, RHK, Kardio-MRT, Labor und klinischer Untersuchung herangezogen [1].

³ Das Coupling zwischen Pulmonalarterie (PA) und rechtem Ventrikel (RV) kann durch aufwendige Verfahren mittels spezieller Conductance-Katheter gemessen werden. Alternativ kann die TAPSE/sPAP (systolischer pulmonal arterieller Druck)-Ratio als Surrogatparameter in der Echokardiographie bestimmt werden [7].

1.2 Historie der PH-Klassifikation

In diesem Kapitel wird die Historie der PH beleuchtet, wobei der Wandel der PH-Definitionen und Grenzwerte im Vordergrund stehen wird. Grundlage für die Aufarbeitung sind die Weltsymposien und ESC/ERS Leitlinien seit 1973. Wichtige Ereignisse sind in nachstehender Abbildung 1 dargestellt und werden in den folgenden Unterkapiteln diskutiert.

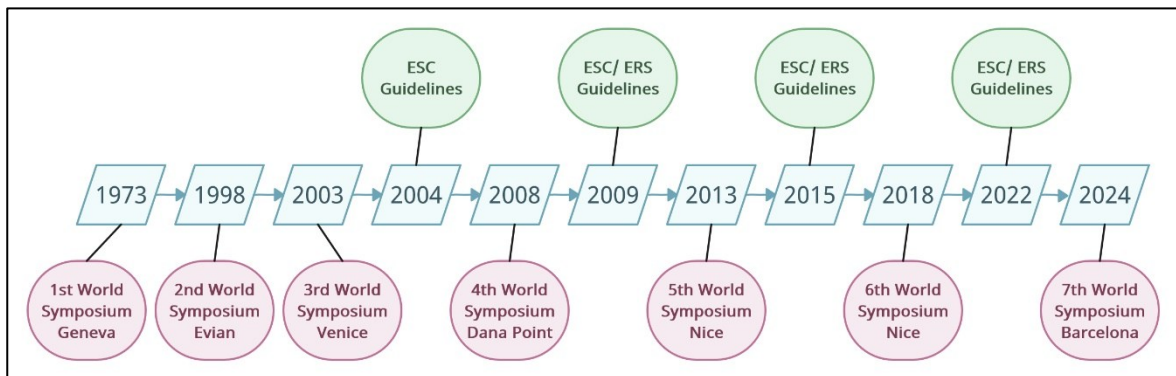


Abbildung 1: Überblick Weltsymposien und ESC/ERS Leitlinien von 1973 bis 2024. ESC, European Society of Cardiology; ERS, European Respiratory Society.

1.2.1 WSPH Genf 1973 und WSPH Evian 1998

Bereits Ende der 1960er Jahre stieg das Interesse an der PH aufgrund einer Zunahme der Inzidenz in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die mit der Einnahme des damals erhältlichen Appetitzügler Aminorex assoziiert war [8]. Das erste von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ausgerichtete Zusammentreffen fand daraufhin 1973 in Genf statt und markiert den Beginn der Koordinierung weltweiter Forschungsergebnisse.

Wenngleich noch keine konkreten Diagnosekriterien für die PH etabliert wurden, wurden physiologische und pathologische Grenzwerte für den mPAP diskutiert. Es wurde festgehalten, dass ein mPAP > 20 mmHg bei völlig gesunden Individuen nicht vorkommt und Werte von mPAP > 25 mmHg die Diagnose einer PH erlauben. Zudem wurde die Notwendigkeit des RHK für eine zuverlässige Diagnosestellung betont. Auch die hämodynamischen Veränderungen des mPAP während Belastung wurden bereits beschrieben. Dabei galt, dass ein physiologischer Druckanstieg bei Belastung einen Wert von 30 mmHg in den Pulmonalarterien nicht übersteigt. Etwas höhere Werte wurden bei Leistungssportler*innen noch als physiologisch betrachtet [8,18].

In Bezug auf die Klassifikation wurde die PH bereits grob hinsichtlich ihrer Ätiologie in eine *PH bekannter Ursache* (z.B. Herzerkrankung, chronische Thromboembolien, PVOD), eine

PH unbekannter Ursache (später auch als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet), und eine *PH mit unsicherer Ursache* (sofern nicht alle Ursachen ausgeschlossen sind) unterteilt. Darüber hinaus wurden typische morphologische Befunde beschrieben, die in der Lungenstrombahn festzustellen waren, um die Typen der primären pulmonalen Hypertonie weiter zu unterscheiden [18].

Genau 25 Jahre später konnten neue Forschungsergebnisse im Rahmen des zweiten Weltsymposiums für Pulmonale Hypertonie (WSPH) in Evian integriert werden. Obwohl die Grenzwerte von 1973 nicht thematisiert wurden, wurde eine neue Klassifikation vorgeschlagen, die gemeinsame klinische Merkmale in fünf Gruppen zusammenfasste und in ihrer Grundstruktur an die aktuelle Klassifikation von 2022 erinnert. Dennoch gab es auch hier einige Unterschiede, sodass die Klassifikation von 1998 keinesfalls als deckungsgleich zu verstehen ist [8,19]. Die sogenannte Evian-Klassifikation ist in nachstehender Tabelle 4 dargestellt.

1.	Pulmonal arterielle Hypertonie
1.1	Primäre pulmonale Hypertonie
	(a) sporadisch
	(b) familiär
1.2	Assoziiert mit:
	(a) Kollagenose
	(b) kongenitale systemisch-pulmonale Shunts
	(c) Portale Hypertonie
	(d) HIV-Infektion
	(e) Medikamente und Drogen
	(f) Persistierender pulmonaler Hochdruck beim Neugeborenen
	(g) Sonstige
2.	Pulmonal venöse Hypertonie
2.1	Linksatriale oder -ventrikuläre Herzerkrankung
2.2	Linksvalvuläre Herzerkrankung
2.3	Extrinsische Kompression zentraler Pulmonalvenen
	(a) fibrosierende Mediastinitis
	(b) Adenopathie/Tumore
2.4	PVOD
2.5	Sonstige
3.	PH durch Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie
3.1	COPD
3.2	Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3	Schlafapnoesyndrom
3.4	Alveoläre Hypoventilations syndrome
3.5	Chronische Höhenexposition
3.6	Lungenerkrankungen des Neugeborenen
3.7	Alveolo-kapilläre Dysplasie

3.8	Sonstige
4.	PH durch chronisch thrombotische und/oder embolische Erkrankung
4.1	Thromboembolische Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien (CTEPH)
4.2	Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
	(a) Pulmonalarterienembolie
	(b) In-situ Thrombose
	(c) Sichelzellanämie
5.	PH durch Erkrankungen der Pulmonalgefäße
5.1	Entzündlich
	(a) Schistosomiasis
	(b) Sarkoidose
	(c) Sonstige
5.2	PCH

Tabelle 4: Überblick Evian Klassifikation von 1998 [19]

1.2.2 WSPH Venedig 2003 und die ESC Leitlinie 2004

Bereits fünf Jahre nach dem WSPH in Evian wurde das dritte WSPH in Venedig ausgerichtet. Die PH wurde hier explizit durch einen mPAP > 25 mmHg in Ruhe bzw. einen mPAP > 30 mmHg bei Belastung definiert. Zusätzlich wurden ergänzende Grenzwerte für die PAH eingeführt (PAWP < 15 mmHg; PVR > 3 WU) [20].

Die ursprüngliche Evian-Klassifikation wurde erneut hinsichtlich ihrer Relevanz für Klinik, Forschung und Epidemiologie bewertet. Nahezu alle Experten bestätigten den Nutzen der Evian-Klassifikation für die klinische Praxis und epidemiologische Fragestellungen, wengleich der Nutzen für die Forschung geringer eingeschätzt wurde. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass die Evian-Klassifikation primär auf die Diagnose und die Therapie gemeinsamer PH-Gruppen ausgerichtet war, während sich die Forschung zunehmend molekular (-genetischen) Ursachen und zugrundeliegenden Mechanismen widmete (wie dem Bone Morphogenetic Protein Receptor-2, der NO-Synthase, der Prostacyclin-Synthase sowie vielen weiteren molekularen Einflussfaktoren).

Aufgrund der überwiegend positiven Resonanz wurde die Evian-Klassifikation weitestgehend beibehalten und nur geringgradig modifiziert. Der Begriff *primäre pulmonale Hypertonie* wurde durch den Begriff *idiopathische pulmonale Hypertonie* ersetzt. Des Weiteren wurden die PVOD und die PCH umklassifiziert und der Gruppe 1 zugeordnet. Die Gruppe 5 wurde in *sonstige Erkrankungen* umbenannt und schloss verschiedene (teils seltene) Ursachen ein, die den anderen Gruppen nicht zuzuordnen waren [20,21].

Ein Jahr später wurde die erste ESC Leitlinie für die Diagnose und Therapie der PAH (2004) herausgegeben, welche die Grenzwerte und die Klassifikation der vorherigen WSPH übernahm und evidenzbasierte Therapieempfehlungen für die PAH aussprach [22].

1.2.3 WSPH Dana Point 2008 und die ESC/ERS Leitlinie 2009

Während des vierten WSPH wurden einige Neuerungen diskutiert, die sich auf der Grundlage damaliger Studienergebnisse ergaben. So zeigten Studien anhand von gesunden Proband*innen, dass der durchschnittliche mPAP bei $14 \pm 3,3$ mmHg in Ruhe lag und einen oberen Normalwert von 20,6 mmHg nicht überschreitet. Von einer entsprechenden Herabsetzung des Grenzwertes wurde jedoch abgesehen, da man Überdiagnosen vermeiden wollte. Stattdessen wurden weitere Studien für Patient*innen mit einem mPAP zwischen 21 mmHg und 24 mmHg gefordert, um die Folgen einer milden Druckerhöhung einschätzen zu können. Zudem wurde vorgeschlagen die PH-Definition auf einen Grenzwert von $\text{mPAP} \geq 25$ mmHg zu reduzieren (vormals: $\text{mPAP} > 25$ mmHg) [8,23].

Auch in Bezug auf die EPH wurden neue Studienergebnisse integriert. Hier zeigten neue Erkenntnisse, dass der mPAP unter Belastung vom Ausmaß der körperlichen Anstrengung (gemessen über die Herzfrequenz) sowie vom Alter der Proband*innen abhing und somit nicht objektiv durch einen einzelnen Grenzwert abzubilden war. Es wurde daher empfohlen den belastungsabhängigen Grenzwert (vormals $\text{mPAP} > 30$ mmHg) aus der Definition zu streichen [23].

Auch im Rahmen des vierten WSPH kam es erneut zu kleineren Veränderungen in der PH-Klassifikation, die vor allem die Gruppe 1 (PAH) betrafen und zur Einführung neuer Untergruppen führten. So wurden beispielsweise die PVOD und die PCH zu einer gemeinsamen Untergruppe zusammengefasst, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass sich beide Erkrankungen klinisch sehr ähnlich präsentieren und auch auf histopathologischer Ebene viele Gemeinsamkeiten aufweisen [23].

Die zuvor beschriebenen Änderungen wurden 2009 in die neue ESC/ERS Leitlinie übernommen. Zusätzlich wurde in der Leitlinie erstmals zwischen einer präkapillären PH ($\text{PAWP} \leq 15$ mmHg) und einer postkapillären PH ($\text{PAWP} > 15$ mmHg) unterschieden. Dabei wurden die klinischen Gruppen 1,3,4 und 5 der präkapillären PH zugerechnet; die klinische Gruppe 2 hingegen der postkapillären PH. Ergänzend wurde der transpulmonale Gradient ($\text{TPG} = \text{mPAP} - \text{PAWP}$) eingeführt, um zwischen einer *passiven* und einer *reaktiven*

postkapillären PH unterschieden zu können. Ab einem TPG ≤ 12 mmHg galt der durch eine Linksherzerkrankung erhöhte PAWP als Hauptursache für den erhöhten mPAP (*passive* postkapilläre PH), während ein Wert des TPG > 12 mmHg darauf hinwies, dass neben dem erhöhten PAWP weitere Ursache für den erhöhten mPAP vorlagen (*reaktive* postkapilläre PH).

1.2.4 WSPH Nizza 2013 und die ESC/ERS Leitlinie 2015

Die Grenzwerte der hämodynamischen Definition (mPAP ≥ 25 mmHg) wurden während des fünften WSPH in Nizza beibehalten. Zusätzlich wurde das PVR-Kriterium zur besseren Abgrenzung einer präkapillären PH von einer postkapillären PH erneut vorgeschlagen. Dies wurde durch Studien gerechtfertigt, die gezeigt hatten, dass der PVR zwar altersabhängig ist, ein PVR > 2 WU jedoch in allen Altersgruppen als erhöht zu werten sei. Es wurde daher entschieden, einen PVR > 3 WU in die hämodynamische Definition der PAH aufzunehmen. Demnach wurde die PAH durch folgende Werte definiert: mPAP ≥ 25 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg und PVR > 3 WU [8].

Eine weitere Änderung wurde bei der Nomenklatur in Bezug auf die postkapilläre PH vorgenommen. So wurde diese in eine *isolierte* postkapilläre PH (IpcPH) und eine *kombinierte* prä- und postkapilläre PH (CpcPH) unterteilt. Die Unterscheidung wurde hier nicht mehr über den TPG, sondern über die diastolische Druckdifferenz (DPG = diastolischer pulmonal arterieller Druck (dPAP) - PAWP) getroffen⁴. Begründet wurde diese Änderung dadurch, dass der DPG, im Unterschied zum TPG, weniger vom PAWP beeinflusst wird und nicht vom Schlagvolumen abhängt [8,24].

Auch bei der klinischen Klassifikation kam es zu einigen Neuerungen. Dies umfasste unter anderem die Auflistung expliziter genetischer Ursachen für die PAH in Gruppe 1, die Verschiebung der persistierenden PH des Neugeborenen in eine eigene Subgruppe innerhalb der Gruppe 1 (aufgrund des spezifischen Entstehungszeitpunktes, Verlaufs und Therapieoptionen), die Schaffung einer neuen Subgruppe für Ein-/Ausflusstrakt Obstruktionen des linken Herzens innerhalb der Gruppe 2, die Anerkennung von entwicklungsbedingten Lungenerkrankungen als eigenständige Subgruppe innerhalb der

⁴ Die beide Formen der IpcPH versus CpcPH wurden durch nachstehende Grenzwerte unterschieden: IpcPH = PAWP > 15 mmHg, DPG < 7 mmHg; CpcPH = PAWP > 15 mmHg, DPG ≥ 7 mmHg.

Gruppe 3, und einige weitere kleinere Änderungen, die im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter ausgeführt werden [24].

Die Vorschläge des fünften WSPH wurden weitestgehend in die ESC/ERS Leitlinien von 2015 übernommen. Verschiedene Erkrankungen, die bereits im Kindesalter zu einer PH führen können, wurden in die fünf bestehenden klinischen Gruppen integriert, sodass die klinische Klassifikation von 2015 sowohl pädiatrische als auch erwachsene PH-Patient*innen miteinschloss. Die Grenzwerte für die PH wurden beibehalten, wobei die EPH weiterhin kein Bestandteil der PH-Definition war. In Bezug auf die präkapilläre PH wurden die o.g. Grenzwerte übernommen – nicht jedoch das PVR-Kriterium. Für die Unterscheidung der postkapillären PH (IpcPH versus CpcPH) wurde der PVR jedoch aufgegriffen⁵ [8,25].

1.2.5 WSPH Nizza 2018 und die ESC/ERS Leitlinie 2022

2018 fand das sechste WSPH erneut in Nizza statt, in dessen Rahmen die Definition der PH auf einen mPAP > 20mmHg festgelegt wurde. Die Senkung des Grenzwertes wurde damit begründet, dass neue Studien gezeigt hatten, dass bereits leicht erhöhte mPAP-Werte im Bereich von 21-24 mmHg mit einer erhöhten Mortalität und einem erhöhten Risiko für das Fortschreiten pulmonaler Gefäßerkrankungen einhergingen [6]. Um einen erhöhten mPAP bei pulmonaler Gefäßerkrankung sicher von anderen Einflussfaktoren, wie einem erhöhtem PAWP, abgrenzen zu können, wurde vorgeschlagen, das PVR-Kriterium (≥ 3 WU) als Voraussetzung für alle Arten der präkapillären PH zu definieren (unabhängig von der Ursache). Entsprechend waren nachstehende Grenzwerte für die Definition einer präkapillären PH zu erfüllen: mPAP > 20 mmHg, PAWP ≤ 15 und PVR ≥ 3 WU. Zudem wurden weitere Studien gefordert, um die Effektivität von PAH-Therapien bei Patient*innen mit einem mPAP zwischen 21-24 mmHg sowie einem PVR ≥ 3 WU zu bewerten [8,26].

Die Definition der IpcPH und der CpcPH wurde vereinfacht und über folgende Grenzwerte unterschieden: mPAP (> 20 mmHg), PAWP (> 15 mmHg) und PVR (< 3 WU bzw. ≥ 3 WU). Weitere hämodynamische Parameter wie der zuvor verwendete DPG waren zwar nicht mehr

⁵ Nachstehend die ergänzten Grenzwerte: isolierte postkapilläre PH: PAWP > 15 mmHg, DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WU; kombinierte prä- und postkapilläre PH: PAWP > 15 mmHg, DPG ≥ 7 mmHg und/oder PVR > 3 WU.

Teil der Definition, sollten aber aufgrund der prognostischen Relevanz weiterhin berücksichtigt werden [8,26].

Aufgrund fortbestehender Unsicherheiten zum Zeitpunkt des sechsten WSPH – insbesondere in Bezug auf die Altersabhängigkeit, Differentialdiagnosen und Prognose – wurde die EPH weiterhin nicht in die hämodynamische Definition der PH aufgenommen [8,26].

Die vier Jahre später veröffentlichten ESC/ERS Leitlinien von 2022 haben viele der o.g. Diskussionspunkte übernommen. Zu einer Änderung kam es jedoch bei dem Grenzwert für das PVR-Kriterium, welches um eine Einheit auf die Obergrenze des Normalwertes (2 WU) gesenkt wurde, da hier bereits ein Einfluss auf die Prognose der Patient*innen festgestellt werden konnte [1]. Auch die Grundstruktur der klinischen Klassifikation wurde bis auf kleinere Änderungen⁶ seit der ESC/ERS Leitlinie von 2015 beibehalten. Die aktuell geltende hämodynamische Klassifikation sowie die klinische Klassifikation sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 im Detail abgebildet (siehe Kapitel 1).

Eine weitere Neuerung war die Wiedereinführung der EPH, welche durch einen Anstieg des mPAP/CO slope > 3 mmHg/L/min zwischen Ruhe und Belastung definiert wurde. Studien konnten zeigen, dass ein mPAP/CO slope > 3 mmHg/L/min bei Proband*innen unter 60 Jahren nicht physiologisch ist und auch jenseits der 60 Jahre nur selten auftritt. Um zusätzlich zwischen einer prä- und einer postkapillären EPH unterscheiden zu können, wurde der PAWP/CO slope > 2 mmHg/L/min als mögliches Kriterium vorgeschlagen [1].

1.2.6 WSPH Barcelona 2024

Das siebte WSPH wurde 2024 in Barcelona abgehalten und übernahm die Grenzwerte der PH aus den ESC/ERS Leitlinien von 2022. Auch die klinische Klassifikation der PH wurde in ihren Grundzügen beibehalten, jedoch um einzelne Empfehlungen ergänzt [27].

Eine neue Empfehlung betrifft Langzeit-Responder im Vasoreaktivitätstest, die zukünftig als eigenständige Subgruppe der idiopathischen PAH (Gruppe 1) klassifiziert werden sollten. Diese Empfehlung basiert auf der Beobachtung, dass weniger als zwei Drittel der

⁶ So wurde z.B. das Ansprechverhalten von PAH Patient*innen auf einen Vasoreaktivitätstest (Non-Responder versus Responder) in Gruppe 1 ergänzt. Zudem wurden Schlafapnoe-Syndrome in Hypoventilationssyndrome umbenannt, da eine obstruktive Schlafapnoe keine alleinige Ursache für eine PH darstellt (Hypoventilationssyndrome jedoch häufig vorkommen) [1].

akuten Responder eine nachhaltige klinische und hämodynamische Verbesserung nach einem Jahr zeigten. Somit umfasste die Gruppe der akuten Responder nicht nur PH-Patient*innen mit einem langfristigen Ansprechen auf eine Therapie mit hochdosierten Calciumkanalblockern (CCB), sondern auch solche, die im Verlauf eine spezifische PAH-Medikation benötigen. Die neue Subgruppe soll zukünftig nur Patient*innen mit langfristigem Ansprechen auf die Therapie mit CCB beinhalten, wenngleich die Autor*innen anerkennen, dass die endgültige Zuordnung zu dieser Subgruppe erst nach einer Follow-up-Zeit von mindestens einem Jahr möglich ist [28].

Des Weiteren wurden auch Anpassungen der PH-Klassifikation für Gruppe 2 und Gruppe 3 vorgeschlagen. Während Gruppe 3 in den ESC/ERS Leitlinien von 2022 noch anhand der Lungenfunktionsparameter in restriktive, obstruktive und/oder gemischte Funktionsstörungen unterteilt wurde, wurde im Abschlussdokument des WSPH 2024 die Verwendung spezifischer klinischer Diagnosen (z.B. COPD) empfohlen. Zudem wurde der Begriff *nicht-parenchymatöse restriktive Erkrankung* eingeführt, um restriktive Ventilationsstörungen zu erfassen, die nicht direkt auf eine parenchymatöse Lungenerkrankung zurückzuführen sind. Daneben wurde die Gruppe 2 um spezifische Formen der Herzinsuffizienz und Herzklappenvitien ergänzt [28].

Die Liste der Medikamente mit Assoziation zur PH wurde auf der Grundlage neuer Forschungsergebnisse überarbeitet. In diesem Kontext wurde insbesondere für Mitomycin-C und Carfilzomib eine signifikante Assoziation zur PH nachgewiesen.

Alle aktuellen Empfehlungen des WSPH 2024 hinsichtlich der PH-Klassifikation sind in nachstehender Tabelle 5 verkürzt zusammengefasst:

1.	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1	idiopathisch
1.1.1	Langzeit-Responder im Vasoreaktivitätstest
1.2	hereditär
1.3	medikamentös/ toxisch
1.4	PAH assoziiert mit:
1.4.1	Bindegewebserkrankungen
1.4.2	HIV-Infektion
1.4.3	portaler Hypertonie
1.4.4	kongenitaler Herzkrankheit
1.4.5	Schistosomiasis
1.5	PAH mit Merkmalen einer venösen/kapillären (PVOD/PCH) Beteiligung
1.6	persistierende PH des Neugeborenen

2.	PH assoziiert mit Linksherzerkrankung
2.1	Herzinsuffizienz
2.1.1	HFpEH
2.1.2	HFrEF und HFmrEF
2.1.3	Kardiomyopathien mit spezifischer Ätiologie
2.2	Herzklappenvitien
2.2.1	Aortenklappenvitium
2.2.2	Mitralklappenvitium
2.2.3	kombinierte Herzklappenvitien
2.3	angeborene/ erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu postkapillärer PH führen
3.	PH assoziiert mit Lungenerkrankung und/oder Hypoxie
3.1	COPD und/oder Lungenemphysem
3.2	Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3	kombinierte Lungenfibrose und Emphysem
3.4	Andere parenchymatöse Lungenerkrankung
3.5	Nicht-parenchymatöse restriktive Erkrankungen:
3.5.1	Hypoventilationssyndrome
3.5.2	Pneumektomie
3.6	Hypoxie ohne Lungenerkrankung (z.B. höhenbedingt)
3.7	pulmonale Entwicklungsstörungen
4.	PH assoziiert mit pulmonalarterieller Obstruktion
4.1	CTEPH
4.2	andere Obstruktionen (z.B. durch Angiosarkome oder andere maligne/benigne Tumore)
5.	PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
5.1	hämatologische Erkrankungen
5.2	systemische Erkrankungen
5.3	metabolische Erkrankungen
5.4	chronische Nierenerkrankung mit oder ohne Hämodialyse
5.5	thrombotische Mikroangiopathie durch Lungentumor
5.6	fibrosierende Mediastinitis
5.7	komplexe angeborene Herzerkrankung

Tabelle 5: Klinische Klassifikation der PH basierend auf den Empfehlungen des WSPH 2024 [28].

1.3 Pathophysiologie einzelner PH-Gruppen

In diesem Kapitel werden die fünf Gruppen der klinischen PH-Klassifikation näher beschrieben. Hierbei wird das Hauptaugenmerk auf die jeweilige Pathophysiologie und Besonderheiten der einzelnen PH-Gruppen gelegt. In nachstehender Tabelle 6 sind die fünf Gruppen, deren hämodynamische Einordnung sowie mögliche Ätiologien noch einmal kurz zusammengefasst:

Mechanismus	Klinische Gruppe	Hämodyn. Definition	Charakteristika	Ätiologien
PAH (vaskuläres remodelling der Pulmonalarterien)	1	Präkapilläre PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU	idiopathisch (non-responder vs. akute responder); hereditär; medikamentös/toxisch; PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen, HIV-Infektion, portaler Hypertonie, kongenitaler Herzkrankheit; Schistosomiasis; PAH mit Merkmalen einer venösen/kapillären (PVOD/PCH) Beteiligung; persistierende PH des Neugeborenen
PH bei Linksherzerkrankung	2	IpcPH CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2WU oder >2WU	Herzinsuffizienz (HFpEH; HFrfEF und HFmrE); Herzklappenvitien; angeborene/ erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu postkapillärer PH führen
PH bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie	3	Präkapilläre PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU	obstruktive Lungenerkrankungen oder Lungenemphysem; restriktive Lungenerkrankungen; gemischt obstruktiv-restriktive Lungenerkrankungen; Hypoventilationssyndrome; Hypoxie ohne Lungenerkrankung (z.B. höhenbedingt); pulmonale Entwicklungsstörungen
Chronisch-thromboembolische PH	4	Präkapilläre PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU	CTEPH; andere Obstruktionen (z.B. durch Angiosarkome oder andere maligne/benigne Tumore)

PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen	5	Präkapilläre PH IpcPH CpcPH	alle oben aufgeführten Kombinationen möglich	hämatologische Erkrankungen; systemische Erkrankungen; metabolische Erkrankungen; chronische Nierenerkrankung mit oder ohne Hämodialyse; thrombotische Mikroangiopathie durch Lungentumor; fibrosierende Mediastinitis
--	---	-----------------------------------	--	--

Tabelle 6: Überblick PH-Klassifikation (Gruppen, Hämodynamik, Ätiologie) [1,3].

Wenngleich die fünf Gruppen unterschiedliche Ursachen, klinische Merkmale und hämodynamische Charakteristika aufweisen, die zudem ein unterschiedliches therapeutischen Vorgehen erfordern, kommt es bei allen Formen zu einer zunehmenden Druckerhöhung in der Lungenstrombahn. Diese führt zu einer vermehrten Nachlast des RV, die zunächst durch eine Hochregulation des sympathischen Nervensystems und eine Hypertrophie des RV kompensiert werden kann. Die so gesteigerte Kontraktilität kann den erhöhten Druck in der Lunge jedoch nur auf begrenzte Zeit ausgleichen. Im Verlauf kommt es zu einer Zunahme des enddiastolischen Drucks, Dilatation des RV, reduzierter Ejektionsfraktion und Fibrose. Letztlich entsteht eine Entkopplung (sogenanntes Uncoupling) zwischen RV und PA, bei dem der RV die erhöhte Nachlast in der PA nicht mehr kompensieren kann. Klinisch manifestiert sich dies in einem Rechtsherzversagen [3,11,12,29].

1.3.1 Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie

Die Ursachen für die PAH sind vielfältig. Neben der idiopathischen Form gibt es einige Auslöser, wie autoimmunologische Prozesse, virale Infektionen, Medikamente und Toxine, angeborene Erkrankungen und genetische Faktoren, die eine Rolle spielen (siehe auch Tabelle 2).

Wenngleich nicht alle Formen der PAH die gleichen histopathologischen Charakteristika aufweisen, gibt es dennoch gemeinsame Merkmale. Im Bereich der distalen Pulmonalarterien tritt bei der PAH ein vaskuläres Remodelling auf, welches durch eine endotheliale Proliferation und/oder einer Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur gekennzeichnet ist. Zusätzlich kommt es zu einem unkontrollierten Wachstum von Fibroblasten und einer Infiltration durch Entzündungszellen. Auch plexiforme Läsionen sind typisch für die PAH und entstehen durch Anastomosen von Bronchialarterien oder Vasa

vasorum, die in die Gefäßwand der Pulmonalarterien einwachsen. Ein vaskuläres Remodelling von postkapillären Gefäßen kann insbesondere bei speziellen Unterformen der Gruppe 1 auftreten (etwa bei der PVOD oder PCH) [1,10,30,31].

Als Resultat der oben aufgeführten Veränderungen kommt es zu einer Einengung und/oder Verlegung der pulmonal arteriellen Gefäßlumina, was zu einem erhöhten Gefäßwiderstand führt und so den pulmonal arteriellen Druck erhöht (präkapilläre PH). Dies wiederum führt zu einer erhöhten Nachlast für den rechten Ventrikel und den unter Punkt 1.3 beschriebenen Folgen [30].

1.3.2 Gruppe 2: PH bei Linksherzerkrankung

Ein erhöhter Druck in den PA kann grundsätzlich über mehrere Mechanismen entstehen. Im Fall der Gruppe 2 liegt die Ursache für den erhöhten pulmonal arteriellen Druck im erhöhten linksatrialen Druck. Der dadurch verursachte Rückstau in die Lungenstrombahn, führt zu einer Abnahme der Compliance in den PA und somit zu einer erhöhten Nachlast für den RV. Mögliche Ursachen für einen erhöhten LA-Druck sind hierbei alle Formen der Linksherzinsuffizienz (HFpEF, HFmrEF, HRrEF), Klappenvitien (Aorten- und Mitralklappenerkrankungen) und andere angeborene oder erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen [32,33].

Kommt es aufgrund einer der o.g. Ursachen zu einer Übertragung des LA-Drucks in die Lungenstrombahn, führt dies zunächst zu einer IpcPH, da der mPAP hier maßgeblich durch die Druckerhöhung in der postkapillären Strombahn bedingt ist, während der PVR noch normwertig ist. Bleibt die IpcPH über einen längeren Zeitraum bestehen, so nimmt das vaskuläre Remodelling in allen Gefäßabschnitten der Lungenstrombahn zu. Dies wiederum führt zu einer Erhöhung des PVR, sodass die postkapilläre PH um eine präkapilläre Komponente ergänzt wird. Letztlich entsteht hämodynamisch eine kombinierte prä- und postkapilläre PH (CpcPH), die mit einer zunehmend schlechteren Prognose assoziiert ist. Auch hier kommt es durch die erhöhte RV-Nachlast im Verlauf der Zeit zu einem RV-PA-Uncoupling und letztlich zu einem Rechtsherzversagen [1,32].

1.3.3 Gruppe 3: PH bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

Die Gruppe 3 umfasst obstruktive und/oder restriktiver Lungenerkrankungen, Hypoventilationssyndrome, höhenbedingte hypoxische Zustände sowie pulmonale Entwicklungsstörungen. Dabei ist diese Form der PH am häufigsten durch die COPD und

interstitielle Lungenerkrankungen (hier insbesondere durch die idiopathische Lungenfibrose) bedingt. Wenngleich der exakte Mechanismus zur Entstehung der PH nicht bekannt ist, spielt die Hypoxie und die daraus resultierende hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion (HPV)⁷ eine entscheidende Rolle. Kommt es in einem Bereich der Lunge zu einer verminderten Ventilation, führt dies zu einer Hypoxie im betroffenen Areal. Um dennoch eine ausreichende Oxygenierung des Blutes sicherzustellen, wird durch Vasokonstriktion das Ventilations-Perfusions-Verhältnis angepasst, indem das Blut in besser ventilerte Areale umverteilt wird. Zeitgleich steigt der Druck in den PA mit zunehmendem PVR. Bleibt die Hypoxie länger bestehen, kommt es zu strukturellen Veränderungen. Gewebeproben bei PH-Patient*innen der Gruppe 3 zeigten auch hier ein vaskuläres Remodelling mit Proliferation von Intima und Media, Entzündungszeichen sowie Thrombosen in den kleinen Gefäßen der Lunge [34–36].

Neben der HPV und dem vaskulären Remodelling tragen jedoch auch mechanische Faktoren zur Erhöhung des PVR bei. So kommt es im Rahmen einer COPD zu einer Einschränkung des expiratorischen Flusses mit konsekutiver Zunahme der verbleibenden Luft in den Alveolen. Dies führt nicht nur zur Dehnung der betroffenen Alveolen, sondern zieht auch die umgebenden Kapillare in die Länge. Als Resultat verringert sich der Querschnitt der Kapillare, was zu einer Zunahme des PVR führt. Zudem können überdehnte Alveolen durch Kompression der Umgebung auch einen direkten Effekt auf die Kapillare haben [34].

Als Folge der HPV, des vaskulären Remodelling und der mechanischen Faktoren entsteht eine präkapilläre PH, die wiederum zu der eingangs beschriebenen Rechtherzbelastung führen. Es sei an dieser Stelle bereits angemerkt, dass eine PH aufgrund einer COPD häufig auch mit einer Linksherzerkrankung kombiniert auftritt und in diesen Fällen hämodynamisch keiner isoliert präkapillären PH entspricht [37]. Dies verdeutlicht die Komplexität der PH-Klassifikation und die Herausforderungen bei der Identifikation der primären Ursache für die PH.

1.3.4 Gruppe 4: Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die CTEPH ist durch eine persistierende Obstruktion von großen und/oder mittleren Pulmonalarterien gekennzeichnet. Die initiale Obstruktion ist in der Regel die Folge einer

⁷ Die durch Hypoxie bedingte Vasokonstriktion entsteht durch mehrere Mechanismen. Zum einen hat die Hypoxie einen direkten Effekt auf die glatte Muskulatur, zum anderen wird die Ausschüttung von Vasodilatoren beeinträchtigt und die Ausschüttung des vasokonstriktiven Endothelins erhöht [34].

akuten venösen Thromboembolie (VTE), welche nach mindestens drei Monaten therapeutischer Antikoagulation weiterhin fortbesteht und entsprechende Symptome verursacht⁸. Die resultierende PH ist jedoch nicht allein auf den Thrombus der großen und/oder mittleren Gefäße zurückzuführen, sondern auch durch die Beteiligung von kleineren distal gelegenen Lungengefäßen bedingt. Auch hier kommt es zu einem vaskulären Remodelling der Gefäßarchitektur mit Proliferation der Intima, Fibrose und plexiformen Läsionen, wie sie etwa bei der idiopathischen PAH vorzufinden sind. Die Ursache für die entstehende Mikrovaskulopathie ist nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass Anastomosen zwischen Bronchialarterien und Pulmonalarterien distal der Obstruktion zu erhöhtem Druck in der kleinen Pulmonalgefäßen führen und somit ein vaskuläres Remodelling induzieren [1,38,39].

Die Entstehung einer CTEPH ist multifaktoriell und wird nach einer akuten VTE in ca. 3% der Fälle beobachtet [38]. Risikofaktoren sind unter anderem das Ausmaß des akuten Verschlusses, vorliegende autoimmunologische und hämatologische Erkrankungen, Anzahl an Komorbiditäten, genetische Faktoren, Blutgruppenmerkmale, maligne Erkrankungen und weitere Faktoren [39].

Durch die zuvor beschriebenen Vorgänge entsteht im Rahmen der CTEPH eine präkapilläre PH, die zu einer chronisch erhöhten RV-Nachlast führt und ohne adäquate Therapie zu einem Rechtsherzversagen fortschreiten kann. Spezifische und potentiell kurative Therapieoptionen existieren für die CTEPH und werden in Kapitel 1.5 aufgezeigt.

1.3.5 Gruppe 5: PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen

In Gruppe 5 fallen sehr unterschiedliche Erkrankungen, die weniger erforscht sind als die Erkrankungen aus den vorherigen Gruppen. Dennoch stammt ein signifikanter Anteil der weltweiten PH-Fälle aus dieser Gruppe. Hierzu zählen: hämatologische Erkrankungen, systemische Erkrankungen, metabolische Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen mit oder ohne Hämodialyse, thrombotische Mikroangiopathien durch Lungentumore und die fibrosierende Mediastinitis [1,11].

Dieser Gruppe liegt kein einheitlicher pathophysiologischer Mechanismus zugrunde. Es existieren mehrere Faktoren, die potenziell eine Rolle spielen können und in den vorherigen Kapiteln bereits beschrieben wurden. Dies beinhaltet die bereits erwähnte HPV, vaskuläres

⁸ In bis zu einem Viertel der Fälle ist keine akute Lungenembolie erinnerlich [11].

Remodelling, Thrombosen und Fibrosierung, externe Kompression, Vaskulitiden sowie Herzinsuffizienzen [1].

Aufgrund der vielfältigen Ursachen und Mechanismen kann sich diese Form der PH hämodynamisch sowohl als präkapilläre, wie auch als IpcPH oder CpcPH präsentieren. Eine umfassende Diagnostik zur Ursachenfindung ist hier entscheidend, um die Patient*innen einer adäquaten Therapie zuführen zu können [1,11].

1.4 Diagnostik der PH

In diesem Unterkapitel wird die Diagnostik der PH anhand der aktuellen ESC/ERS Leitlinie von 2022 skizziert. Hierbei stehen die grundsätzlichen diagnostischen Möglichkeiten sowie der Diagnosealgorithmus im Vordergrund. Einzelne Untersuchungen werden im Kapitel 2.2 im Detail vorgestellt.

Die Herausforderung bei der PH-Diagnostik ist die frühzeitige Diagnosestellung sowie die Erkennung der zugrundeliegenden Erkrankung. Zusätzlich müssen relevante Komorbiditäten evaluiert werden, um eine korrekte Klassifizierung zu gewährleisten [1].

Erste Hinweise können sich aus der klinischen Symptomatik ergeben (siehe Kapitel 1.1.3) und bereits richtungsweisend für die ursächliche Erkrankung sein. Auch ein suspektes Elektrokardiogramm (EKG) mit Zeichen einer Rechtsherzbelastung kann insbesondere in Zusammenschau mit anderen Befunden (wie Klinik und NT-proBNP) auf eine PH hinweisen. Ein unauffälliges EKG schließt eine PH jedoch nicht aus, macht sie bei unauffälligem Laborbefund aber unwahrscheinlich. Analog hierzu haben PH-Patient*innen häufig ein auffälliges Thoraxröntgen, wenngleich dies nicht immer der Fall sein muss [1].

Die Durchführung einer forcierten Spirometrie, einer Ganzkörperplethysmographie (inkl. Messung der DCLO) und einer Blutgasanalyse (BGA) sollte bei allen Patient*innen im Rahmen der initialen Diagnostik durchgeführt werden, da dies bereits wichtige Informationen in Bezug auf Komorbiditäten und PH-Gruppen liefert [1].

Eine weitere wichtige Untersuchungsmodalität stellt die Echokardiographie dar, da hier Morphologie, Pumpfunktion der Ventrikel, Herzklappenstatus und hämodynamische Parameter abgeschätzt werden können. Die zugrundeliegende Ursache kann so in einigen Fällen bereits identifiziert werden. Die definitive Diagnose einer PH kann jedoch erst mittels RHK gestellt werden [1]. Relevante Messwerte der Echokardiographie und deren Bedeutung werden im Kapitel 2.3.2 näher beleuchtet.

Der Goldstandard der PH-Diagnostik und Klassifikation ist die RHK-Untersuchung. Diese invasive Messmethode erlaubt umfassende Einblicke in die Hämodynamik der Patient*innen und stellt die Grundlage zur Berechnung weiterer Werte, die nicht direkt gemessen werden können [1]. Relevante Messwerte werden in Kapitel 2.3.1 dargestellt. Ergänzend kann eine Belastungs-RHK-Untersuchung durchgeführt werden, wenn eine EPH

suszipiert wird. Diese wird insbesondere bei Patient*innen durchgeführt, deren hämodynamischen Werte in Ruhe zwar unauffällig sind, sie aber über unklare Belastungsdyspnoe klagen. Das Ziel ist die Erfassung früher Veränderungen, die auf eine beginnende Lungengefäßerkrankung hindeuten.

Bei idiopathischer, hereditärer oder medikamentös-toxischer PAH (Gruppe 1) wird zusätzlich zum Ruhe-RHK ein Vasoreaktivitätstest empfohlen, um eine mögliche Senkung des mPAP nach Gabe von inhalativem NO oder Iloprost feststellen zu können. Bei positiven Ansprechen⁹ sind hochdosierte Calciumkanalblockern eine mögliche Therapieoption [1].

Neben dem Thoraxröntgen gibt es weitere bildgebende Verfahren, die bei der Diagnostik der PH eine wichtige Rolle spielen. Hierzu zählt die Ventilations/Perfusions-Szintigraphie (v.a. zur CTEPH-Diagnostik), das Thorax-CT mit/ohne Kontrastmittel (u.a. zur Darstellung von Parenchymveränderungen; Kaliberveränderungen in PA und RV-Ausflusstrakt; direkten/indirekten Zeichen der CTEPH), die Digitale-Subtraktionsangiographie (v.a. zur Diagnostik der CTEPH), das Kardio-MRT (u.a. zur genauen Beurteilung von Herzgröße, Morphologie und Funktion) [1].

Bei der initialen Diagnostik sollte zudem ein umfassendes Labor abgenommen werden, was neben Blutbild, Elektrolyten, Nieren-/Leberfermenten, Eisenstatus, Schilddrüsenwerten, NT-proBNP auch eine Infektionsserologie sowie immunologische Parameter beinhaltet. Weiters sollte eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens erfolgen, um eine ursächliche Lebererkrankung auszuschließen [1].

Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit kann mittels Spiroergometrie beurteilt werden und wird zur Unterscheidung der verschiedenen kardiologischen und/oder pulmonalen Ursachen eingesetzt. Weiters kann ein Flüssigkeitsbelastungstest (via schneller Infusion von 500 ml Kochsalzlösung) genutzt werden, um eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion bei Patient*innen mit einem PAWP ≤ 15 mmHg zu demaskieren. Ein Anstieg auf einen PAWP ≥ 18 mmHg spricht hier potenziell für eine vorliegende HFpEF. Dennoch sind weitere Studien notwendig, um diesen Grenzwert zu validieren.

⁹ Senkung des mPAP ≥ 10 mmHg unter einen Absolutwert von ≤ 40 mmHg bei gleichbleibendem oder ansteigendem CO [1].

Letztlich kann in speziellen Fällen zusätzlich eine genetische Testung sinnvoll sein [1]. Dies betrifft jedoch nur einzelne Unterformen der Gruppe 1 (PAH) und wird im Rahmen dieser Arbeit nicht näher erläutert [1].

Die nachstehende Abbildung 2 zeigt den Diagnose-Algorithmus der aktuellen ESC/ERS Leitlinie von 2022. Initial sollte eine umfassende Anamnese und Basisdiagnostik auf Ebene der Primärversorgung erfolgen, die mögliche Hinweise auf vorliegende kardiale und/oder respiratorische Krankheitsbilder liefert. Sollte hier der Verdacht auf eine entsprechende Erkrankung vorliegen, wird in einem nächsten Schritt eine erweiterte nicht-invasive Testung des kardio-pulmonalen Systems angeschlossen (hier spielt insbesondere die Echokardiographie eine wichtige Rolle). Ergibt sich aus den erhobenen Befunden ein mittlerer/hoher Verdacht für das Vorliegen einer PH, oder liegen Risikofaktoren für ein PAH oder CTEPH vor, sollten die Patient*innen an ein spezialisiertes PH-Zentrum überwiesen werden. Das Vorhandensein von Warnsymptomen, wie z.B. Zeichen eines Herzversagens, Synkopen oder Hypotension rechtfertigen dabei eine umgehende Einweisung in das nächstgelegene Krankenhaus oder PH-Zentrum [1]. Das Bewusstsein und die Sensibilität gegenüber den Symptomen der PH ist dabei von großer Wichtigkeit, um Patient*innen schnellstmöglich einer adäquaten Therapie zuführen zu können [1].

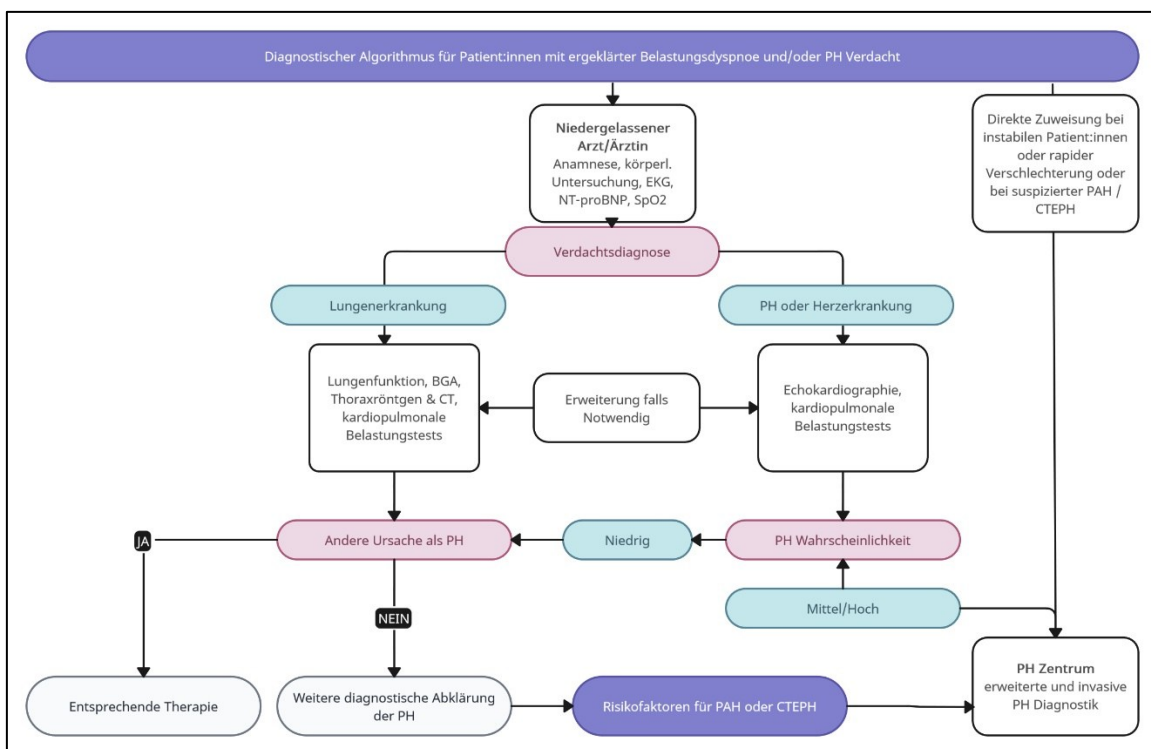


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei Patient*innen mit Verdacht auf PH [1].

1.5 Therapie der PH

Im Rahmen dieses Kapitels werden die Grundzüge der PH-Therapie dargestellt. Spezielle Therapieoptionen für einzelne Untergruppen sind nicht im Fokus dieser Diplomarbeit und werden daher nicht im Detail ausgeführt. Da sich die Behandlung nach der PH-Klassifikation richtet, werden die therapeutischen Optionen entsprechend der fünf PH-Gruppen zusammengefasst.

Für die PAH (Gruppe 1) stehen spezifische medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Dies umfasst pulmonal wirksame Vasodilatoren, wie Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer), Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERA), Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC), Prostazyklinrezeptoragonisten und -analoga, sowie Calciumkanalblocker bei positivem Vasoreaktivitätstest. Daneben ist eine umfassende multidisziplinäre Betreuung der PAH-Patient*innen erforderlich. Hierzu zählen unter anderem das körperliche Training, die Verabreichung von Impfungen (Pneumokokken, SARS-CoV-2 und Influenza), die Vermittlung von Selbsthilfegruppen sowie die psychologische Unterstützung. Weiters kommen je nach Patient*in weitere Therapiemaßnahmen wie Diuretika, Antikoagulation, Langzeitsauerstofftherapie, Eiseninfusionen oder als ultima ratio eine Lungentransplantation in Frage.

Bei Gruppe 2 steht die Behandlung der Linksherzerkrankung bzw. deren Ursache im Vordergrund. Daneben ist eine Euvolämie, Blutdruckkontrolle und Salz-/Flüssigkeitsrestriktion anzustreben, um zusätzliche Belastungsfaktoren zu minimieren [40]. Bei einer CpcPH können zudem PDE-5-Hemmer erwogen werden. Aufgrund fehlender Daten kann gemäß aktueller Leitlinie jedoch keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden, da negative Effekte nicht ausgeschlossen werden können [1].

Analog zu Gruppe 2 konzentriert sich die Behandlung der Gruppe 3 auf die auslösende Lungenerkrankung. Aufgrund des Fehlens größerer randomisiert-kontrollierten Studien, kann auch hier keine allgemeine Empfehlung zur Therapie mittels spezifischer PAH-Medikamente ausgesprochen werden, wenngleich neuere Studien positive Resultate für die Verwendung von inhalativem Treprostinil bei interstitiellen Lungenerkrankungen verzeichnen konnten. Bei schweren Verlaufsformen sollte die Entscheidung von einem spezialisierten PH-Zentrum für den Einzelfall getroffen werden [1].

Für die PH der Gruppe 4 gelten die gleichen Empfehlungen bezüglich der Allgemeinmaßnahmen (etwa körperliches Training), wie für die PAH. Aufgrund der zugrundeliegenden Pathophysiologie wird eine Antikoagulation von Expert*innen empfohlen, wenngleich keine randomisiert-kontrollierten Studien vorliegen. Eine potenziell kurative Therapieoption ist die chirurgische pulmonale Endarteriektomie (PEA), sofern die betroffenen Pulmonalarterien einer Operation zugänglich sind. Alternativ kommt bei manchen Patient*innen mit rezidivierenden Lungenembolien nach PEA oder primärer Inoperabilität, die pulmonale Ballonangioplastie (BPA) in Frage. Unter bestimmten Voraussetzungen sind auch spezifische medikamentöse Therapien für die PH der Gruppe 4 zugelassen. Dazu zählt Riociguat (ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase) sowie das subkutan verabreichte Treprostinil. In schweren Fällen werden orale Kombinationstherapien mit PDE-5-Hemmern und ERAs eingesetzt. Letzteres wird aufgrund fehlender Studiendaten jedoch off-label eingesetzt [1,40].

Die Gruppe 5 beinhaltet die PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus. Die Therapie richtet sich hier nach der Grunderkrankung, da keine randomisiert-kontrollierten Studien existieren. Der off-label Einsatz von PAH-Medikamenten sollte in dieser Gruppe sehr vorsichtig abgewogen werden, da sich Unterformen mit pulmonal venöser Beteiligung im Rahmen der Therapie verschlechtern könnten [1].

1.6 Aktueller Stand der Forschung

Die PH ist ein multifaktorielles und komplexes Krankheitsbild mit erhöhtem pulmonal arteriellen Druck- und Gefäßwiderstand, die über längere Zeit zu einem Rechtsherzversagen und erhöhter Mortalität führen kann. International wird die PH in fünf Klassen eingeteilt: pulmonal arterielle Hypertonie (Klasse 1), PH assoziiert mit Linksherzerkrankung (Klasse 2), PH assoziiert mit Lungenerkrankung und/oder Hypoxie (Klasse 3), PH assoziiert mit pulmonal vaskulärer Obstruktion (Klasse 4) und PH mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen (Klasse 5). Diese Klassifikation unterstützt Diagnose, Therapie und Forschung – in der klinischen Praxis treten jedoch oft Überschneidungen und diagnostische Unsicherheiten auf, die eine sekundäre PH-Klassifikation rechtfertigen [1,28].

Daten zur Häufigkeit und Bedeutung solcher Sekundär Diagnosen sind im klinischen Alltag bislang limitiert. Zudem beeinflussen Komorbiditäten zunehmend den Krankheitsverlauf und die Prognose von PH-Patient*innen – insbesondere bei älteren Personen sowie in den Klassen 2 und 3 [28,41–43]. Komorbide kardiovaskuläre, pulmonale und systemische Erkrankungen erschweren oft die Diagnose, verfälschen hämodynamische Messwerte und schränken Therapieoptionen ein [44,45].

Trotz zunehmender Erkenntnisse werden Komorbiditäten in der Risikobewertung bisher kaum berücksichtigt. Die meisten verfügbaren Daten stammen aus selektiven Studien mit einem Fokus auf die PH-Klasse 1. Es besteht daher ein klarer Bedarf an umfassenden Real-World-Daten, die das gesamte klinische Spektrum von der PH abbilden – inklusive Überlappungen und Multimorbidität.

Ziel dieser Diplomarbeit ist daher das Grazer PH-Kollektiv hinsichtlich der Klassifikation und der bestehenden Komorbiditäten deskriptiv zu analysieren, um die zuvor genannten Herausforderungen aufzuzeigen und eine mögliche Grundlage für weiterführende Analysen zu liefern (siehe Kapitel 1.7).

1.7 Ziele und Hypothesen

1.7.1 Hauptzielgröße

Die Hauptzielgröße dieser Diplomarbeit ist die deskriptive Analyse von PH-Patient*innen im Hinblick auf ihre primäre PH-Klassifizierung. Dies umfasst neben der eigentlichen Klassifizierung auch bestehende Komorbiditäten sowie die Erfassung von Patient*innen mit sekundärer PH-Klassifikation.

1.7.2 Nebenzielgröße

Als Nebenzielgröße werden zusätzlich Belastungsparameter sowie Werte der RHK-Untersuchung, Echokardiographie, Lungenfunktion und Labordaten und radiologischer Bildgebung in der statistischen Auswertung berücksichtigt, sofern diese im Rahmen der PH-Diagnostik erhoben wurden.

1.7.3 Hypothesen

Da die Daten an einem spezialisierten PH-Zentrum erhoben wurden, ist anzunehmen, dass die Verteilung der einzelnen PH-Gruppen von den Werten aus der Literatur abweicht. Zudem wird angenommen, dass ein signifikanter Anteil der PH-Patient*innen Komorbiditäten aufweist, die eine eindeutige Klassifikation erschweren und eine sekundäre Klassifizierung rechtfertigen.

2 Material und Methoden

In dem Kapitel Material und Methoden wird zunächst die Studienpopulation beschrieben und die zugehörigen Ein- und Ausschlusskriterien aufgelistet. Anschließend werden alle für die Datengewinnung notwendigen Untersuchungen im Detail beschrieben.

2.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst alle Patient*innen, die zwischen 2004 und 2024 mit einer PH an der klinischen Abteilung für Pulmonologie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz diagnostiziert bzw. betreut wurden.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle volljährigen Patient*innen unabhängig vom Geschlecht eingeschlossen, die eine mittels RHK diagnostizierte PH-Diagnose (mPAP > 20mmHg) aufwiesen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patient*innen ohne valide Daten aus einer RHK-Untersuchung und entsprechender PH-Diagnose konnten im Rahmen dieser Studie nicht berücksichtigt werden. Ein mittlerer pulmonal arterieller Druck $\leq 20\text{mmHg}$ wurde somit als Ausschlusskriterium festgesetzt.

2.2 Definition, Klassifikation, Sekundär Diagnosen und Komorbiditäten

Eine PH wurde grundsätzlich definiert als $mPAP > 20$ mmHg; eine präkapilläre PH als $mPAP > 20$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg, $PVR > 2$ WU; eine isolierte postkapilläre PH als $mPAP > 20$ mmHg, $PAWP > 15$ mmHg, $PVR \leq 2$ WU; eine kombinierte prä- und postkapilläre PH als $mPAP > 20$ mmHg, $PAWP > 15$ mmHg, $PVR > 2$ WU; eine unklassifizierte PH als $mPAP > 20$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg, $PVR \leq 2$ WU. Die hämodynamische Definition der einzelnen PH-Klassen ist in Tabelle 6 dargestellt.

Sekundär Diagnosen wurden vergeben, wenn keine eindeutige Diagnose vorhanden, oder zumindest eine weitere Diagnose maßgeblich mit der PH assoziiert war. Wurde eine Sekundär Diagnose vergeben, so zählte diese gleichzeitig zu den Komorbiditäten. Beispiel: Patient*innen wurde primär in die PH-Klasse 3 klassifiziert. Zeigten diese Patient*innen allerdings zusätzlich ein Vorhofflimmern, eine koronare Herzkrankheit, eine Herzinsuffizienz und einen PAWP von 15 mmHg, konnte die PH-Klasse 2 als Sekundär Diagnose vergeben werden. Zusätzlich wurden die kardialen Nebendiagnosen als kardiale Komorbidität gezählt.

Es war nicht möglich, dass Patient*innen die gleiche primäre und sekundäre PH-Diagnose erhält. Sobald eine primäre PH-Diagnose vergeben wurde, konnte dieselbe Diagnose nicht zusätzlich auch als sekundäre Diagnose vergeben werden. Beispiel: Patient*innen mit primärer PH-Klasse 3 konnte als sekundäre PH-Klassifikation nur die PH-Klassen 1,2,4 oder 5 erhalten.

Darüber hinaus war es möglich, dass Patient*innen neben der primären PH-Klasse weitere Erkrankungen aus derselben ursächlichen Krankheitsgruppe als Komorbidität aufwiesen. Dies war jedoch nur der Fall, wenn diese Komorbidität zwar aus der gleichen Erkrankungsgruppe stammt, jedoch nicht als ursächlich für die primäre PH-Klassifikation zu werten war. Die für die primäre PH-Klassifikation ursächliche Erkrankung, wurde demnach nicht als Komorbidität gewertet. Beispiel: Patient*innen wurden aufgrund einer Herzinsuffizienz bei dilatativer Kardiomyopathie der PH-Klasse 2 zugeordnet. Gleichzeitig hatten die Patient*innen ein Vorhofflimmern. In diesem Fall wurde das Vorhofflimmern als Komorbidität gewertet, die Herzinsuffizienz jedoch nicht.

2.3 Durchgeführte Untersuchungen

Die Daten für diese Studie wurden im Rahmen der nachstehenden diagnostischen Verfahren erhoben. Wesentliche diagnostische Untersuchungen werden daher in den folgenden Unterpunkten dargestellt, um die Datengewinnung nachvollziehbar zu machen.

2.3.1 Rechtsherzkatheter

Eine der wichtigsten Untersuchungen zur Diagnose und Klassifikation der PH ist die RHK-Untersuchung und gilt als derzeitiger Goldstandard. Mithilfe dieser invasiven Untersuchungsmethode können hämodynamische Druckwerte direkt über Messelektroden am Swan-Ganz Katheter ermittelt werden. Der Zugang ins venöse Gefäßsystem kann potenziell über alle größeren Venen des Körpers erfolgen. Die V. jugularis interna wird jedoch hierorts bevorzugt, da hier ein einfacher Zugang ohne zusätzliche Bildgebung möglich ist und das Gefäß nah am Herzen ist [46].

Die Untersuchung selbst wurde in Rückenlage durchgeführt und erfolgte in Lokalanästhesie. Als Referenzwert für die Messungen wurde das *Zero Reference Level* (Nullreferenz) auf Höhe der mittleren Thoraxebene gewählt, was den Empfehlungen der aktuellen ESC/ERS Leitlinie 2022 entspricht und eine hohe Relevanz für die Standardisierung der Messwerte hat [1,46,47]. Über die Messelektroden am Swan-Ganz Katheter konnten folgende Parameter direkt gemessen werden: sPAP, dPAP, mPAP, rechtsatrialer Druck (RAP), PAWP. Weitere Werte – wie der PVR $((mPAP-PAWP)/CO)$ und der totale pulmonale Widerstand $(TPR = mPAP/CO)$ – konnten wiederum auf Basis der direkt gemessenen Werte berechnet werden. Die Messung des CO erfolgte mittels Thermodilution. Hierzu wurden 10mL einer 12°C kalten Kochsalzlösung zügig über den Katheter in das rechte Atrium verabreicht. Die Temperaturänderung im zeitlichen Verlauf wurde an einer distal liegenden Temperatursonde im Bereich der PA gemessen. Die entstehende Temperatur-/Zeitkurve wurde sodann als Grundlage für die Berechnung des CO verwendet. Um die Variabilität einzelner Messungen zu minimieren, wurden mehrere Messungen hintereinander durchgeführt [1,46].

In nachstehender Abbildung 3 ist die Untersuchungssituation und der Messbildschirm während der RHK-Untersuchung dargestellt.

50]. Anhand des geschätzten RAP und der vereinfachten Bernoulli-Gleichung wurde der sPAP der Patient*innen gemäß nachstehender Formel berechnet: $sPAP = 4 \times TRV^2 +$ geschätzter RAP . Die Schätzung des RAP erfolgte hierbei über die Beurteilung des Durchmessers und inspiratorischem Kollaps der Vena Cava inferior (VCI) im subkostalen Längsschnitt [49].

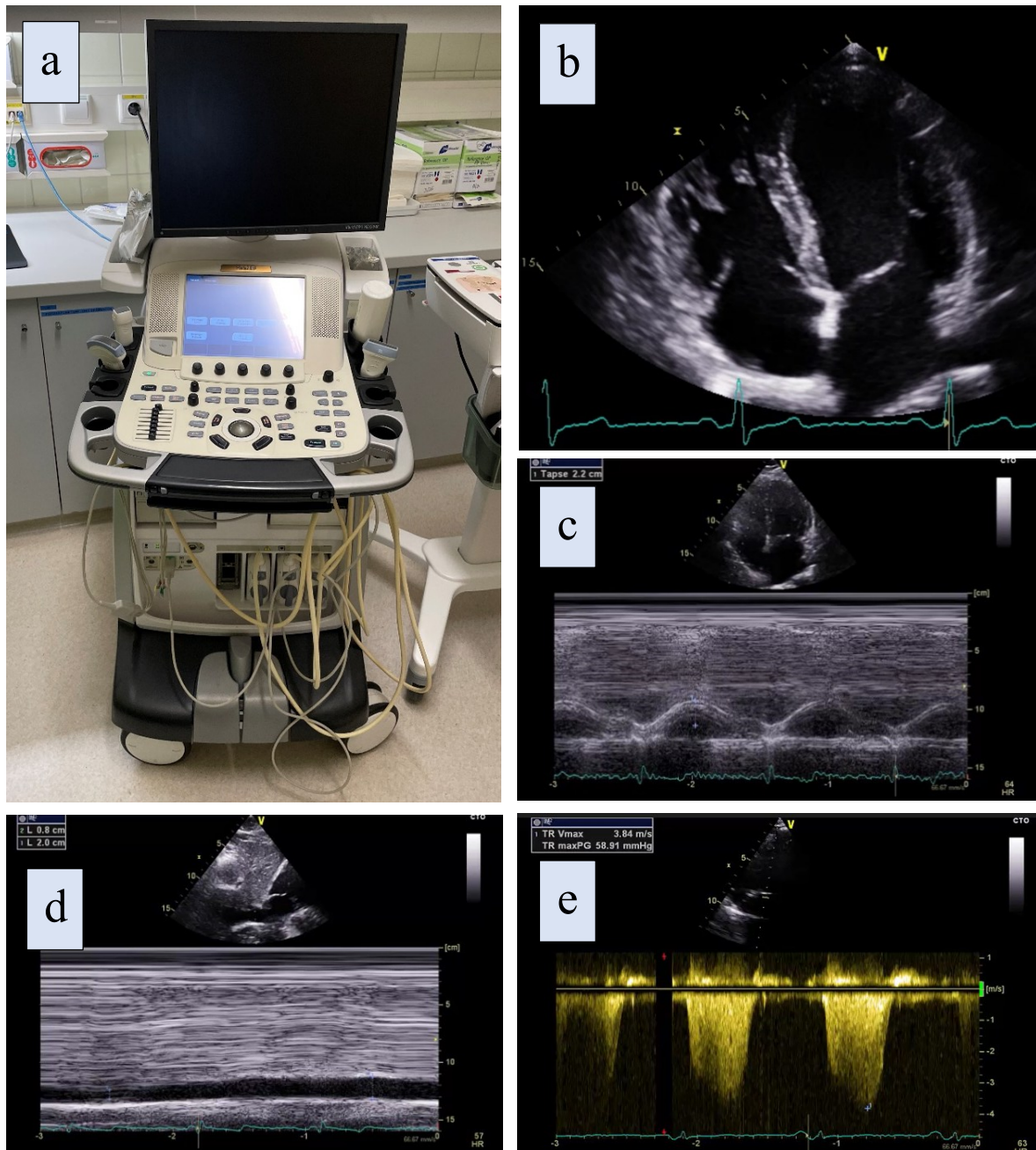


Abbildung 4: Echokardiographie im Rahmen der PH-Diagnostik
a: Vivid E9 Ultrasound® Gerät, b: apikaler Vierkammerblick (Normalbefund), c: Messung der TAPSE in M-Mode, d: VCI mit adäquaten Kaliberschwankungen in M-Mode von subxiphoidal, e: Messung der TRVmax bei TRINS im apikalen 4-Kammerblick (mittels CW-Doppler).

2.3.3 Lungenfunktion

Die Lungenfunktion ist eine wichtige Untersuchung zur Unterscheidung zwischen den PH-Gruppen und um etwaige Komorbiditäten festzustellen [1]. Bei allen Patient*innen wurde daher eine forcierte Spirometrie, eine Bodyplethysmographie sowie eine DCLO durchgeführt. Für die Spirometrie/ Bodyplethysmographie wurde der Masterlab Body Pro der Firma Jäger sowie der Vyntus-Body der Firma Vyair Medical verwendet. Die Messung der DCLO erfolgte mit dem Master-Screen-PFT (ebenfalls Firma Jäger) (siehe Abbildung 5).

Vor Beginn der Untersuchung wurden Basisdaten, wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Body-Mass-Index und Raucherstatus erhoben. Die eigentliche Untersuchung erfolgte im Sitzen und mit aufgesetzter Nasenklemme. Relevante Lungenvolumina und -kapazitäten wurden mittels standardisierter Atemkommandos erhoben. Im Rahmen der Spirometrie wurde zunächst die forcierte Vitalkapazität (FVC) bestimmt, welche nach maximaler Expiration gefolgt von maximaler Inspiration gemessen wurde. Ausgehend von der maximalen Inspirationstiefe folgte eine forcierte Expiration. Jenes Volumen, das innerhalb der ersten Sekunde so rasch und kräftig wie nur möglich ausgeatmet werden konnte, entsprach der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1). Auf der Basis dieser beiden Werte wurde der Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) berechnet. Weitere Werte wie die Vitalkapazität (VC), die totale Lungkapazität (TLC) und das Residualvolumen wurden mittels Bodyplethysmographie in einer luftdichten Kammer ermittelt. Für die Messung der DCLO wurde eine definierte und gesundheitlich unbedenkliche Menge Kohlenstoffmonoxid der Atemluft beigemischt, welches nach Inspiration für 10 Sekunden in den Lungen gehalten werden sollte. Der Unterschied des Kohlenstoffmonoxid-Partialdrucks zwischen Inspiration und Expiration wurde anschließend verwendet, um die DCLO zu berechnen.

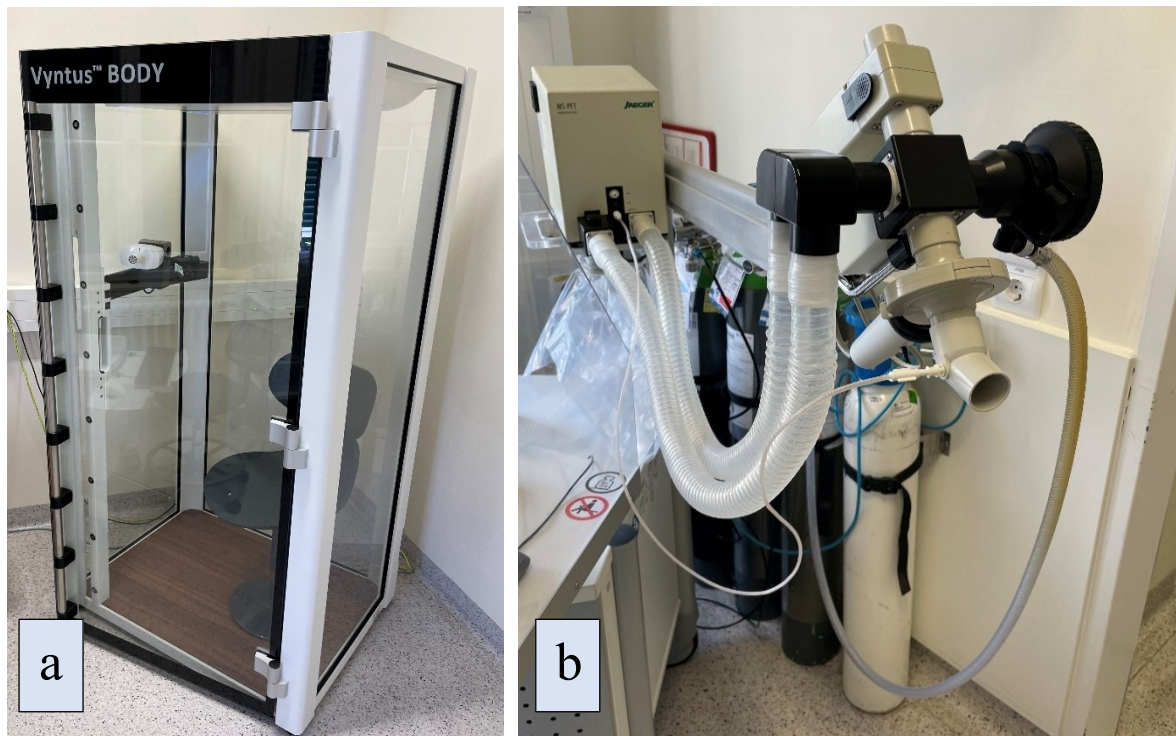


Abbildung 5: Bestimmung der Lungenfunktionsparameter in der pneumologischen Ambulanz Graz
 a: Bodyplethymograph (Vyntus-Body), b: Master-Screen-PFT zur Messung der DCLO

2.3.4 Blutgasanalyse

Für die Analyse des Säure-Base-Haushaltes und der arteriellen Gasverteilung wurde bei allen Patient*innen eine Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt. Verwendet wurde hierfür der ABL-800-FLEX Blutgasanalysator der Radiometer GmbH (siehe Abbildung 6). Anstatt einer Probenentnahme aus einem arteriellen Gefäß wurde arterialisiertes Blut aus dem Ohrläppchen der Patient*innen gewonnen. Zuvor wurde die Punktionsstelle mit Finalgon® Salbe eingerieben, um eine Hyperämie hervorzurufen. Standardisiert wurden der pH-Wert, der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck, das Bikarbonat, der Base Excess und die Sauerstoffsättigung erhoben. Alle weiteren Werte sind in Abbildung 6 dargestellt.

2.3.5 Spiroergometrie

Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit der Patient*innen wurde mittels Spiroergometrie beurteilt. Verwendet wurde ein Ergoline ergoselect 1200 Gerät der Bergmann Medizintechnik GmbH (siehe Abbildung 6).

Für die Untersuchung wurden die Patient*innen in eine halb-liegende Position gebracht. Nach einer initialen Ruhezeit von 2 Minuten wurden die Patient*innen angewiesen mit 55-65 Umdrehungen pro Minute gegen den Widerstand des Ergometers (25 Watt) zu treten. Alle 2 Minuten wurde die Belastung um weitere 25 Watt gesteigert, bis die individuelle

Belastungsgrenze erreicht wurde. Um die Entweichung von Atemgasen über die Nase zu verhindern, wurde allen Patient*innen während der Untersuchung eine Nasenklemme aufgesetzt. Die eigentliche Messung der Atemgase erfolgte über ein separates Mundstück mit nachgeschaltetem Pneumotachograph. Eine kontinuierliche Überwachung wurde durch das Monitoring von EKG, Sauerstoffsättigung und Blutdruck sichergestellt. Eine ergänzende Blutgasanalyse wurde in Ruhe, bei Ausbelastung, sowie drei und acht Minuten nach Beendigung der Belastung durchgeführt.

Erhoben wurden darüber hinaus unter anderem folgende Parameter: Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen, endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck (PETO₂) und Kohlendioxidpartialdruck (PETCO₂), Sauerstoffaufnahme (VO₂), Kohlendioxidabgabe, Sauerstoffpuls (VO₂/Herzfrequenz), Totraumvolumen, höchste Sauerstoffaufnahme während der Untersuchung (peakVO₂), Verhältnis von physiologischem Totraum zu Atemzugvolumen, Atemäquivalente für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid, respiratorischer Quotient, anaerobe Schwelle, metabolisches Äquivalent.

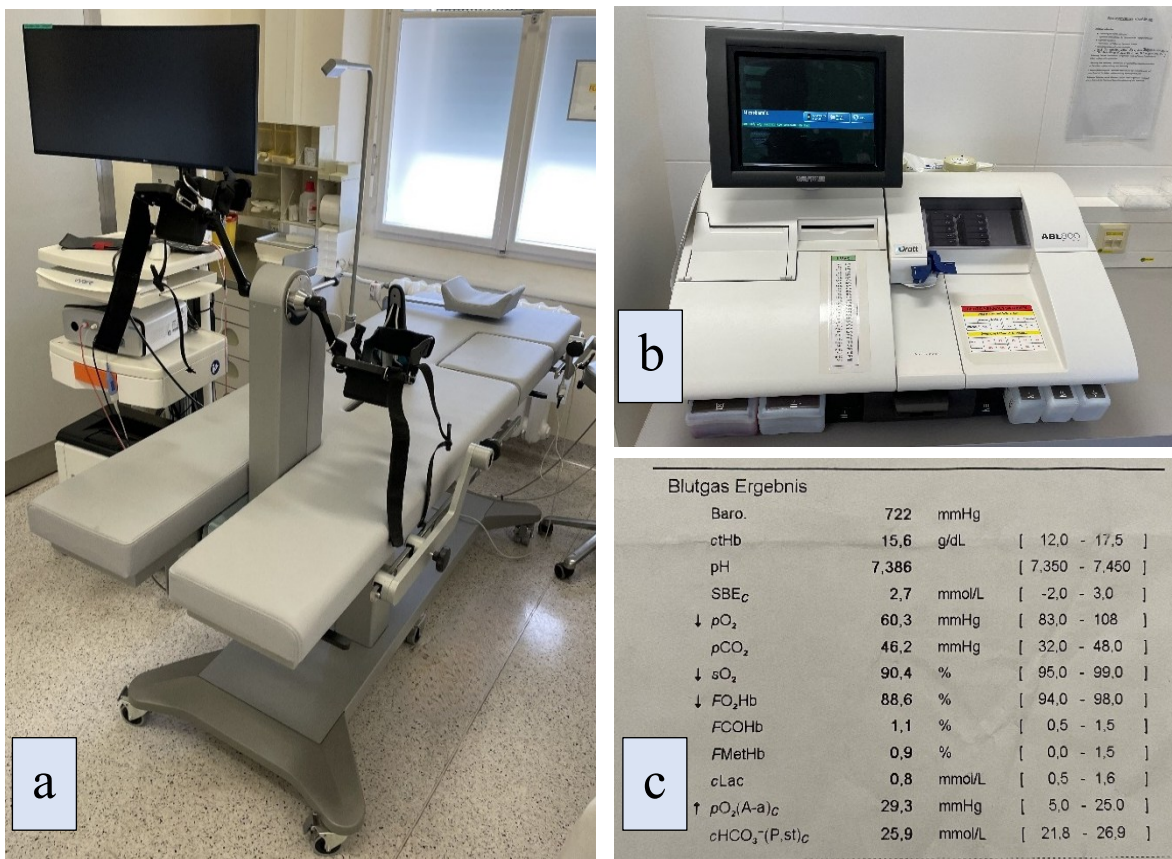


Abbildung 6: Spiroergometrie und BGA in der pneumologischen Ambulanz Graz
a: Spiroergometer, b: Blutgasanalysator, c: Beispielausdruck einer kapillarisierten BGA.

2.3.6 6-Minuten Gehstest

Der 6-Minuten Gehstest (6MGT) wurde bei allen Patient*innen durchgeführt, um die kardiopulmonale Belastungsfähigkeit zu evaluieren. Hierfür wurde die maximale Distanz ermittelt, welche die Patient*innen innerhalb von 6 Minuten zurücklegen konnten. Jeweils zu Beginn und am Ende des 6MGT wurde die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie bestimmt. Zusätzlich wurden alle zwei Minuten die subjektive Dyspnoe und die Ermüdung der Patient*innen mittels BORG-Skala erhoben (siehe Abbildung 7). Dieser standardisierte 6MGT wurde gemäß den Vorgaben der ATS-Leitlinie in der Ambulanz der Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikums Graz durchgeführt [51].

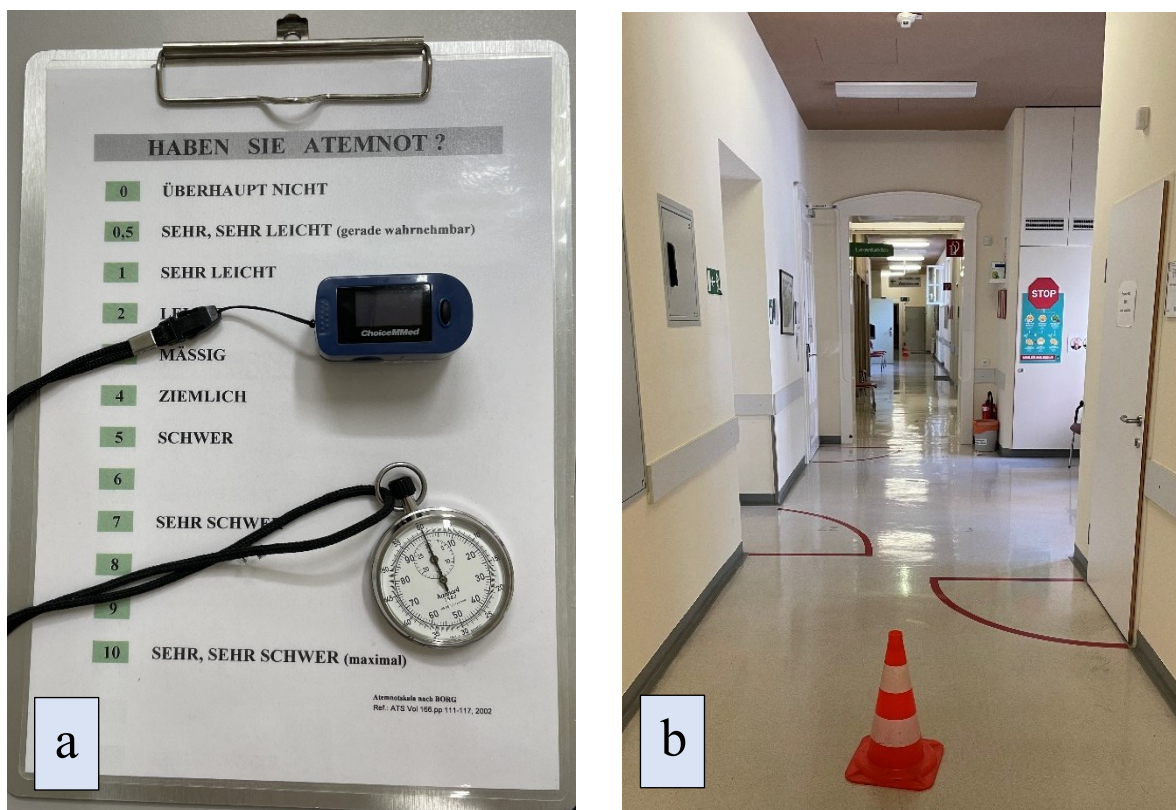


Abbildung 7: Durchführung des 6MGT in der pneumologischen Ambulanz Graz
a: Materialien für die Durchführung des 6-Minuten Gehstest (BORG-Skala, Stoppuhr und Pulsoxymeter), b: standardisierte Gehstrecke in der pneumologischen Ambulanz Graz.

2.3.7 Labordiagnostik

Ein umfassendes Labor wurde initial bei allen PH-Patient*innen abgenommen. Dies beinhaltete ein vollständiges Blutbild inklusive Differentialblutbild, Gerinnungsparameter (International Normalized Ratio, aktivierte Thromboplastinzeit), kardiale Funktionsparameter (NT-proBNP), Leberfunktionsparameter (Leberenzyme, Bilirubin,

Albumin), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnsäure, Glomeruläre Filtrationsrate), Triglyzeride, Cholesterinwerte, C-reaktives Protein und Glukose.

2.3.8 Elektrokardiogramm

Im Rahmen der initialen PH-Diagnostik erhielten alle Patient*innen ein Ruhe-12-Kanal-EKG, welches mit einem MAC 3500 EKG Gerät von GE Healthcare in einer Schreibgeschwindigkeit von 25mm/s aufgezeichnet wurde. Als schnelle und einfache Untersuchung kann das EKG die Verdachtsdiagnose einer PH durch Zeichen einer Rechtsherzbelastung unterstützen und zusätzlich Hinweise auf eine Linksherzerkrankung liefern (siehe SI/QIII-Konfiguration in Abbildung 8). Zu den EKG Veränderungen, die im Rahmen einer PH auftreten können, zählen ein P-Pulmonale, Rechts- und Sagittaltyp, RV-Hypertrophie, Rechtsschenkelblock, verlängerte QTc-Zeit sowie ST-Strecken-Senkungen und T-Negativierungen in den rechtspräkordialen und inferioren Ableitungen [1].

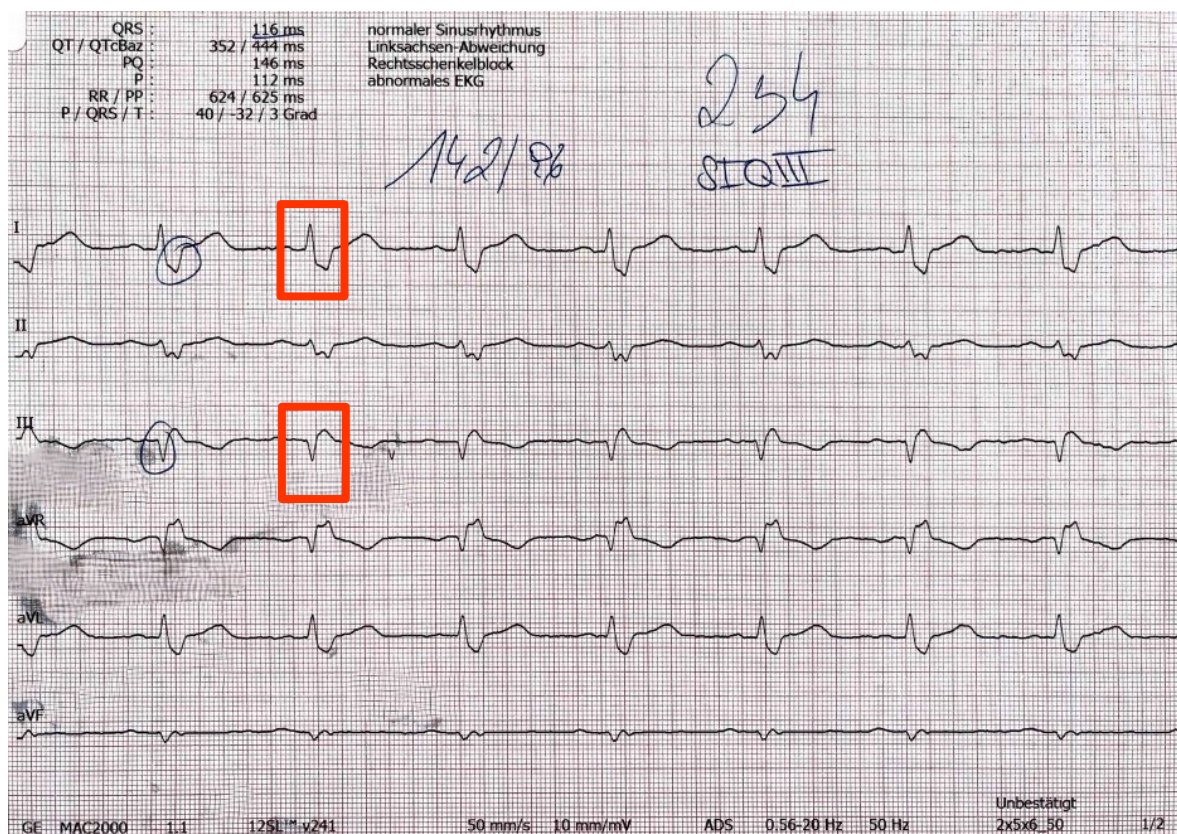


Abbildung 8: EKG-Untersuchung in der der pneumologischen Ambulanz Graz. SI/QIII-Konfiguration als Hinweis für eine Rechtsherzbelastung (siehe Markierungen in Ableitung I und Ableitung III).

2.3.9 WHO-FC

Auf der Basis von klinischen Symptomen und der körperlichen Belastbarkeit wurden die PH-Patient*innen in eine World Health Organization Functional Class (WHO-FC) eingeteilt. Diese Einteilung basiert auf der New York Heart Association Klassifikation und bildet den Schweregrad der Symptome in vier Klassen ab (siehe Tabelle 7) [52]. Auf Grundlage der WHO-FC können RisikoPatient*innen sowie das Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig identifiziert werden. Zudem kann der Therapieerfolg anhand der WHO-FC evaluiert werden [1].

Klasse	Beschreibung
WHO-FC I	Patient*innen mit PH aber ohne daraus resultierende Einschränkung der körperlichen Aktivität. Gewohnte körperliche Aktivitäten verursachen keine übermäßige Dyspnoe, Müdigkeit, Brustschmerz oder Präsynkopen.
WHO-FC II	Patient*innen mit PH mit leichter Einschränkung der körperlichen Aktivität. In Ruhe besteht Beschwerdefreiheit. Gewohnte körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Müdigkeit, Brustschmerz oder Präsynkopen.
WHO-FC III	Patient*innen mit PH mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. In Ruhe besteht Beschwerdefreiheit. Bereits leichte körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Müdigkeit, Brustschmerz oder Präsynkopen.
WHO-FC IV	Patient*innen mit PH, die bei jeglicher körperlichen Aktivität Symptome haben. Diese Patient*innen zeigen Anzeichen eines Rechtsherzversagens. Dyspnoe und/oder Müdigkeit sind bereits in Ruhe möglich. Beschwerden nehmen bei körperlicher Aktivität zu.

Tabelle 7: Beschreibung der WHO-FC I-IV der Pulmonalen Hypertonie [1].

2.4 Ethische Überlegungen und Datensicherheit

Alle Patient*innen wurden für die Datenanalyse pseudonymisiert, sodass im Rahmen der Studie kein Rückschluss auf sensible Daten (Name, Geburtsdatum, Kontaktdaten) ermöglicht wurde. Um dies zu gewährleisten wurde den Patient*innen eine zufällige Studienzahl beginnend mit der Zahl 1 zugewiesen. Der Zugriff auf die Daten erfolgte über das lokale Datenarchiv Archimed (RDA) und openMEDOCS. Alle erhobenen Daten wurden auf einem passwortgeschützten Server der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikums Graz gespeichert.

Sämtliche Daten, die im Rahmen dieser retrospektiven Studie ausgewertet wurden, lagen bereits vor Beginn der Studie vor, sodass für die betroffenen Patient*innen kein zusätzliches Risiko oder Kosten durch weitere Untersuchungen entstand. Gleichzeitig lässt sich kein unmittelbarer Nutzen für die Patient*innen ableiten.

Vor Durchführung dieser Studie wurde ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt, welches am 13.09.2024 unter der EK Nr. 1077/2024 erteilt wurde.

2.5 Statistische Auswertung

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Datenauswertung, bei der eine explorative Analyse mittels deskriptiver und induktiver Statistik erfolgte. Die Analyse selbst erfolgte mittels IBM SPSS 29 und Microsoft Excel.

Die Beschreibung der Grundgesamtheit sowie einzelner Untergruppen erfolgte mithilfe deskriptiver Statistik. Zur Darstellung wurden Lageparameter wie Median (Mdn), Interquartilsabstand (IQR), Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) sowie absolute/relative Häufigkeiten verwendet. Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test bei nicht-parametrischer Verteilung bzw. einem T-Test für unabhängige Stichproben bei parametrischer Verteilung durchgeführt. Der Vergleich von kategorialen Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Für Gruppenvergleiche (>2 Gruppen) wurde aufgrund der nicht-parametrischen Datenlage der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Der p-Wert wurde für jede Variable separat angegeben. Die paarweisen Vergleiche wurde in der entsprechenden Tabelle durch hochgestellte Indizes (¹⁻⁶) gekennzeichnet. Die Post-hoc-Tests wurden mittels Bonferroni-Korrektur durchgeführt, um eine Alphafehler-akkumulierung zu vermeiden. Zur Berechnung der Effektstärken wurde

der Pearson-Korrelationskoeffizient (r) herangezogen. Starke Effekte wurden hier durch einen hochgestellten Index (*) kenntlich gemacht (definiert als $r > 0,5$). Überlebensanalysen erfolgten mittels Log-Rank-Test und wurden anschließend durch Kaplan-Meier Kurven visualisiert. Darüber hinaus wurden alle relevanten Ergebnisse mittels Tabellen und Abbildungen (Graphiken, Tortendiagramme) aufbereitet.

3 Ergebnisse

In den nachfolgenden Unterpunkten werden die Ergebnisse der Datenauswertung im Detail präsentiert. Zu Beginn wird die Datenbeschaffenheit kurz erläutert, um nachvollziehbar darzustellen, wie viele Patient*innen ein- bzw. ausgeschlossen wurden. Anschließend werden die Basischarakteristika der Patient*innen deskriptiv aufgeschlüsselt, bevor weiterführende Gruppenvergleiche separat dargestellt werden.

3.1 Datenbeschaffenheit

Die Studienpopulation umfasst alle Patient*innen, die zwischen 2004 und 2024 mit einer PH an der klinischen Abteilung für Pulmonologie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz diagnostiziert bzw. betreut wurden.

Insgesamt wurden $n=4.757$ Dateneinträge aus dem lokale Datenarchiv Archimed (RDA) und openMEDOCS extrahiert. Aufgrund wiederholter Kontrolluntersuchungen über den gesamten Studienzeitraum existierten Mehrfacheinträge für einige Patient*innen ($n=3621$). In diesen Fällen wurde stets die erste verfügbare RHK-Untersuchung herangezogen, bei der eine PH diagnostiziert wurde. Zudem wurden alle Datensätze ausgeschlossen, die außerhalb des Beobachtungszeitraums lagen ($n=30$). Hierdurch konnten insgesamt $n=3.651$ Datensätze eliminiert werden. Weitere $n=324$ Datensätze wurden auf der Grundlage des zuvor definierten Ausschlusskriteriums ($mPAP \leq 20\text{mmHg}$) ausgeschlossen. So hatten $n=782$ Patient*innen, die zwischen 2004 und 2024 hierorts untersucht wurden eine manifeste PH. Eine graphische Darstellung der Datenaufbereitung ist in Abbildung 9 veranschaulicht.

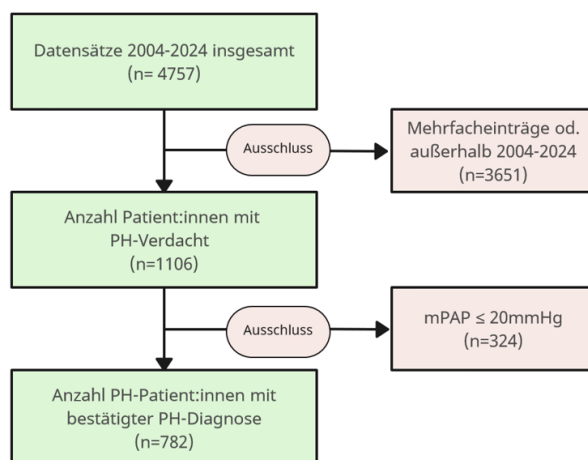


Abbildung 9: Flow Chart der Datenaufbereitung entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien.

3.2 Deskriptive Statistik

3.2.1 Basischarakteristika der Studienpopulation

Im Folgenden werden die Basischarakteristika der Studienpopulation dargestellt. Die deskriptive Betrachtung erfolgt hierbei zunächst separat für drei Gruppen. Erstens für die Gruppe mit einer bestätigten PH-Diagnose ($n=782$), zweitens für die Gruppe bei der eine PH im RHK ausgeschlossen werden konnte ($n=324$) und drittens für die Gesamtpopulation mit initialem PH-Verdacht ($n=1.106$). Letztere Gruppe beinhaltet somit sämtliche Patient*innen die im Beobachtungszeitraum eine RHK-Untersuchung erhalten haben: Ausschluss PH im RHK bei PH-Verdacht (Klasse 0), pulmonal arterielle Hypertonie (Klasse 1), PH assoziiert mit Linksherzerkrankung (Klasse 2), PH assoziiert mit Lungenerkrankung und/oder Hypoxie (Klasse 3), PH assoziiert mit pulmonal arterieller Obstruktion (Klasse 4), PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus (Klasse 5), nicht klassifizierbare PH (Klasse n.d.).

Von den insgesamt $n=1.106$ Patient*innen die im Beobachtungszeitraum eine RHK-Untersuchung erhielten waren 60% weiblich und 40% männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 64 (± 13) Jahren. Der BMI lag im Mittel bei 27,1 ($\pm 5,9$) kg/m^2 . In Bezug auf das Rauchverhalten gaben $n=428$ Patient*innen an bereits in der Vergangenheit mit dem Rauchen aufgehört zu haben, während $n=546$ Patient*innen nie geraucht haben. Weitere $n=100$ Patient*innen waren zum Untersuchungszeitpunkt aktive Raucher*innen. Bei positiver Raucheranamnese lag die Anzahl an pack years im Median bei 22 (11-43). Der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck lag bei 127 (± 18) mmHg und 68 (± 12) mmHg. Die entsprechenden Werte für das NT-proBNP und die WHO-FC können aus nachstehender Tabelle 8 entnommen werden. Für parametrisch verteilte Daten wurden der Mittelwert (M) und die Standardabweichung (SD) angegeben; bei nicht-parametrisch verteilten Daten der Median (Mdn) und der Interquartilsabstand (IQR).

Alle genannten Basisparameter wurden separat für die Gruppe mit bestätigter PH-Diagnose ($n=782$) und die Gruppe mit PH-Ausschluss ($n=324$) berechnet und sind ebenfalls in Tabelle 8 angeführt. Diese beiden Gruppen wurden zusätzlich hinsichtlich signifikanter Unterschiede verglichen. Die entsprechenden p-Werte sind in der letzten Spalte abgebildet. Patient*innen mit bestätigter PH wiesen ein signifikant höheres Alter sowie höhere BMI-Werte auf. Zudem war die WHO-FC dieser Gruppe signifikant erhöht. Darüber hinaus zeigte das NT-proBNP eine $\sim 7,5$ fache Erhöhung gegenüber der Gruppe ohne PH, was auf die

Rechtsherzbelastung in dieser Gruppe hinweist und den Stellenwert des NT-proBNP und der WHO-FC bei der initialen Diagnostik und der Risikostratifizierung hervorhebt [1].

	<i>PH-Verdacht</i> (N=1106)	<i>PH bestätigt</i> (N=782)	<i>PH-Ausschluss</i> (N=324)	<i>p-Wert</i>
Basischarakteristika				
Sex (w/m)	667/439 (60%/40%)	441/341 (56%/44%)	226/98 (70%/30%)	<,001
Alter (Jahre) N=1106/782/324	64 ± 13	66 ± 13	59 ± 14	<,001
BMI (kg/m ²) N=1098/775/323	27,1 ± 5,9	27,4 ± 6,1	26,3 ± 5,2	0,002
syst. RR (mmHg) N=1095/782/313	127 ± 18	127 ± 19	128 ± 18	n.s.
diast. RR (mmHg) N=1095/782/313	68 ± 12	68 ± 13	67 ± 11	0,024
NT-proBNP (pg/ml) N=1036/736/300	595 (148-1.848)	1117 (334-2.632)	145 (66-349)	<,001
WHO-FC (I/II/III/IV) N=640/470/170	62/269/284/25 (10%/42%/44%/4%)	24/169/252/25 (5%/36%/54%/5%)	38/100/32/0 22%/59%/19%/0%	<,001
Rauchen (ja/nie/quit) N=1074/758/316	100/546/428 (9%/51%/40%)	67/364/327 (9%/48%/43%)	33/182/101 10%/58%/32%	0,003
Pack years N=91/60/31	22 (11-43)	26 (13-47)	23 (11-43)	n.s.

*Tabelle 8: Basischarakteristika aller Patient*innen mit initialem PH-Verdacht (links), Patient*innen mit bestätigter PH-Diagnose (mitte) und Patient*innen mit Ausschluss PH (rechts). P-Werte beziehen sich auf den Vergleich von Patient*innen mit bestätigter PH (n=782) versus Patient*innen mit Ausschluss der PH (n=324) und sind das Resultat des Chi-Quadrat-Tests, Mann-Whitney-U-Tests und des T-Tests für unabhängige Stichproben. n.s., nicht signifikant; syst. RR, systolischer Blutdruck; diast. RR, diastolischer Blutdruck.*

3.2.2 Häufigkeitsverteilung von primären und sekundären PH-Klassen

Von den insgesamt $n=1.106$ Patient*innen mit einer RHK-Untersuchung konnte bei $n=324$ eine PH ausgeschlossen werden. Bei $n=782$ Patient*innen konnte die PH-Diagnose jedoch bestätigt werden. Am häufigsten wurde eine PH der Klasse 3 diagnostiziert, was 237 (30,3%) Patient*innen entspricht. 194 (24,8%) und 166 (21,2%) Patient*innen ließen sich der PH-Klasse 1 bzw. der PH-Klasse 2 zuordnen. Die genaue Verteilung ist in absoluten und relativen Häufigkeiten in Abbildung 10 dargestellt.

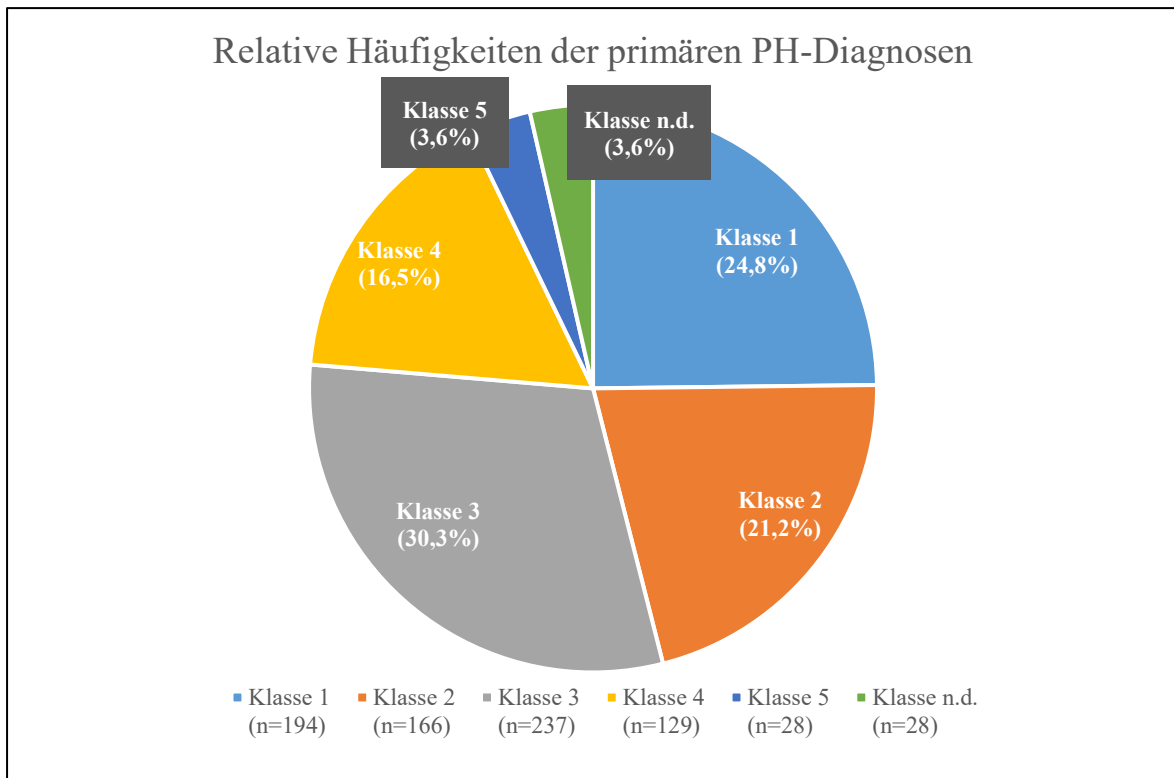


Abbildung 10: Relative und absolute Häufigkeiten der primären PH-Diagnosen basierend auf der Grundgesamtheit von $n=782$ Patient*innen mit bestätigter PH-Diagnose.

Die häufigsten Untergruppen der fünf primären PH-Klassen sind in nachstehender Tabelle 9 dargestellt. In den letzten Spalten sind die absoluten und die relativen Häufigkeiten in absteigender Reihenfolge je PH-Klasse angegeben. Da nicht alle Patient*innen einer spezifischen Untergruppe zugeordnet werden konnten, wurde dieser Anteil separat in der Tabelle ausgewiesen, um die Grundgesamtheit von $n=782$ vollständig abbilden zu können.

Häufigkeit Untergruppen der primären PH-Klassen (N=782)	absolut	relativ
1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	N=194	100%
idiopathisch oder hereditär	98	51%
Bindegewebserkrankungen	31	16%
kongenitale Herzerkrankung	25	13%
HIV-Infektion, portale Hypertonie, Schistosomiasis	14	7%
PAH mit Merkmalen einer venösen/kapillären (PVOD/PCH) Beteiligung	5	3%
medikamentös/ toxisch	3	2%
<i>nicht spezifiziert</i>	18	9%
2. PH assoziiert mit Linksherzerkrankung	N=166	100%
HFpEH	96	58%
Herzklappenvitien	24	14%
HFrEF	8	5%
<i>nicht spezifiziert</i>	38	23%
3. PH assoziiert mit Lungenerkrankung und/oder Hypoxie	N=237	100%
obstruktive Lungenerkrankungen oder Lungenemphysem	87	37%
restriktive Lungenerkrankungen	40	17%
Hypoventilationssyndrome und Schlafstörungen	40	17%
gemischt obstruktiv-restriktive Lungenerkrankungen	34	14%
<i>nicht spezifiziert</i>	36	15%
4. PH assoziiert mit pulmonalarterieller Obstruktion	N=129	100%
CTEPH	129	100%
5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus	N=28	100%
Sonstige: Tumorbedingte Obstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen	9	32%
Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis	8	29%
Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie	7	25%
<i>nicht spezifiziert</i>	4	14%
6. nicht klassifizierbare PH (n.d.)	N=28	100%

Tabelle 9: Übersicht über die häufigsten Untergruppen der primären PH-Klassen.

N=154 (19,7%) der Patient*innen mit bestätigter PH-Diagnose erhielten neben der primären Klassifikation eine zusätzliche sekundäre Klassifikation. Nahezu die Hälfte dieser Patient*innen ($n=71$, 46,1%) wurden der Klasse 3 zugeordnet. Die Verteilung aller Sekundärklassifikationen ist in untenstehendem Kreisdiagramm visualisiert.

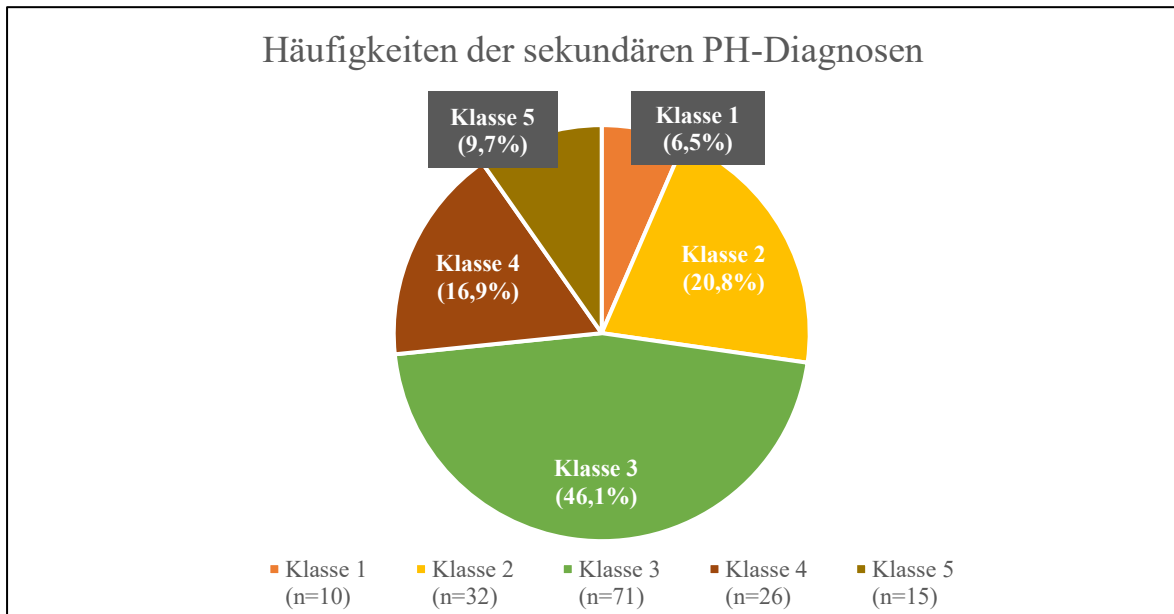


Abbildung 11: Relative und absolute Häufigkeiten der Sekundär Diagnosen basierend auf der Grundgesamtheit von $n=181$ PH-Patient*innen, die neben der primären Klassifikation auch eine sekundäre Klassifikation erhielten.

Zusätzlich wurden die Sekundärklassifikationen je Primärklassifikation aufgeschlüsselt und in Form einer Kreuztabelle dargestellt (siehe Tabelle 10). Die relative Häufigkeit einer Sekundärklassifikation je Primärklassifikation ist in der letzten Spalte (rechts) abgebildet. Hier zeigt sich, dass insbesondere Patient*innen der primären PH-Klasse 2 (34,9%) und PH-Klasse 5 (39,3%) häufig auch eine sekundäre PH-Klasse zugewiesen wurde, während dies bei Patient*innen der Klasse n.d. (32,1%), Klasse 3 (13,5%) und Klasse 1 (10,3%) seltener der Fall war.

		Sekundärdiagnose						Gesamt	%
		keine	Kl.1	Kl. 2	Kl. 3	Kl. 4	Kl. 5		
Primärdiagnose	Kl. 1	174	0	7	9	3	1	194	10,3
	Kl. 2	108	1	0	42	8	7	166	34,9
	Kl. 3	205	4	13	0	11	4	237	13,5
	Kl. 4	105	1	6	14	0	3	129	18,6
	Kl. 5	17	1	3	4	3	0	28	39,3
	Kl. n.d.	19	3	3	2	1	0	28	32,1
Gesamt		628	10	32	71	26	15	782	19,7

Tabelle 10: Übersicht der absoluten Häufigkeiten von Primär- und Sekundärklassifikationen bezogen auf die Grundgesamtheit der Patient*innen mit bestätigter PH-Diagnose ($n=782$). Kl., Klasse.

3.2.3 Komorbiditäten

In diesem Kapitel werden die Komorbiditäten des Patient*innenkollektivs mit bestätigter PH-Diagnose zusammengefasst. Von insgesamt $n=782$ Patient*innen hatten $n=91$ (11,6%) keine weitere Komorbidität neben der primären PH-Diagnose, während bei $n=691$ (88,4%) mindestens ein weiterer Dateneintrag zu Komorbiditäten vorlag. Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Komorbiditäten sind in nachstehender Abbildung 12 dargestellt.

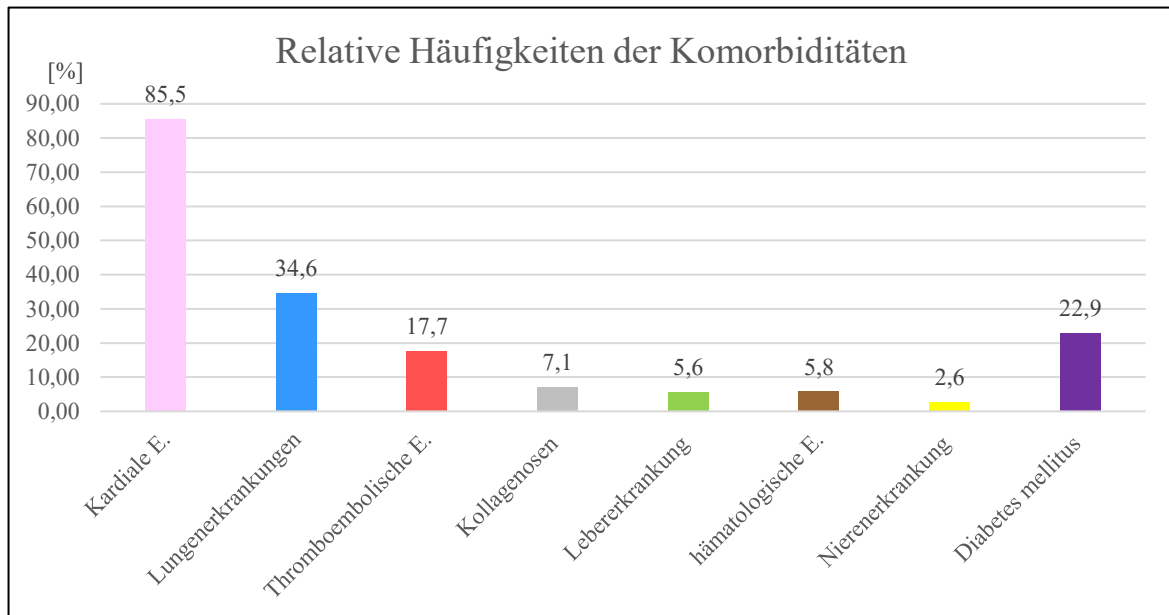


Abbildung 12: Übersicht relative Häufigkeit der Komorbiditäten nach Erkrankungsgruppen. Zusammensetzung der Erkrankungsgruppen: Kardiale Erkrankungen (KHK, Vitium > Grad II, art. Hypertonie, Herzinsuffizienz, intrakardialer Shunt, VHFA, Herzschrittmacher, sonstige), Lungenerkrankungen (Asthma bronchiale, COPD, zystische Fibrose, Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen, Pneumokoniosen, Exogen Allergische Alveolitis, Vaskulitis bedingte Lungenerkrankungen, Idiopathische interstitielle Pneumonien, (Idiopathische) Lungenfibrose, Granulomatose, Sarkoidose, schlafbezogene Atemstörungen, sonstige), Thromboembolische Erkrankungen (inkl. Pulmonalarterienembolie, Tiefe Venenthrombose), Kollagenosen (systemische Sklerose, Systemischer Lupus Erythematodes, Rheumatoide Arthritis, Mischkollagenosen, sonstige), Lebererkrankungen (Leberzirrhose, chron. tox. Leberschäden, Stoffwechselerkrankungen der Leber, Primäre biliäre Cholangitis, Primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis, Hepatitis B/C), hämatologische Erkrankungen, Nierenerkrankung (mit/ohne Dialysepflicht), Diabetes mellitus. E., Erkrankungen.

Von $n=691$ (100,0%) Patient*innen mit bestätigter PH-Diagnose hatten 591 (85,5%) eine kardiale Nebendiagnose. Eine Lungenerkrankung bestand bei 239 (34,6%) Patient*innen. Bei 122 (17,7%) Patient*innen war neben der Primärdiagnose eine thromboembolische Vorerkrankung bekannt. Weniger häufige Komorbiditäten waren Kollagenosen bei 49 (7,1%), Lebererkrankungen bei 39 (5,6%), hämatologische Erkrankungen bei 40 (5,8%), Nierenerkrankungen bei 18 (2,6%) und Diabetes mellitus bei 158 (22,9%) Patient*innen.

Bei separater Betrachtung der einzelnen Klassen ergibt sich ein differenzierteres Bild (siehe Abbildung 13). Graphisch dargestellt sind die Häufigkeiten der Erkrankungsgruppen innerhalb der einzelnen Klassen. Die zugehörigen absoluten und relativen Werte sind separat in nachstehender abgebildet.

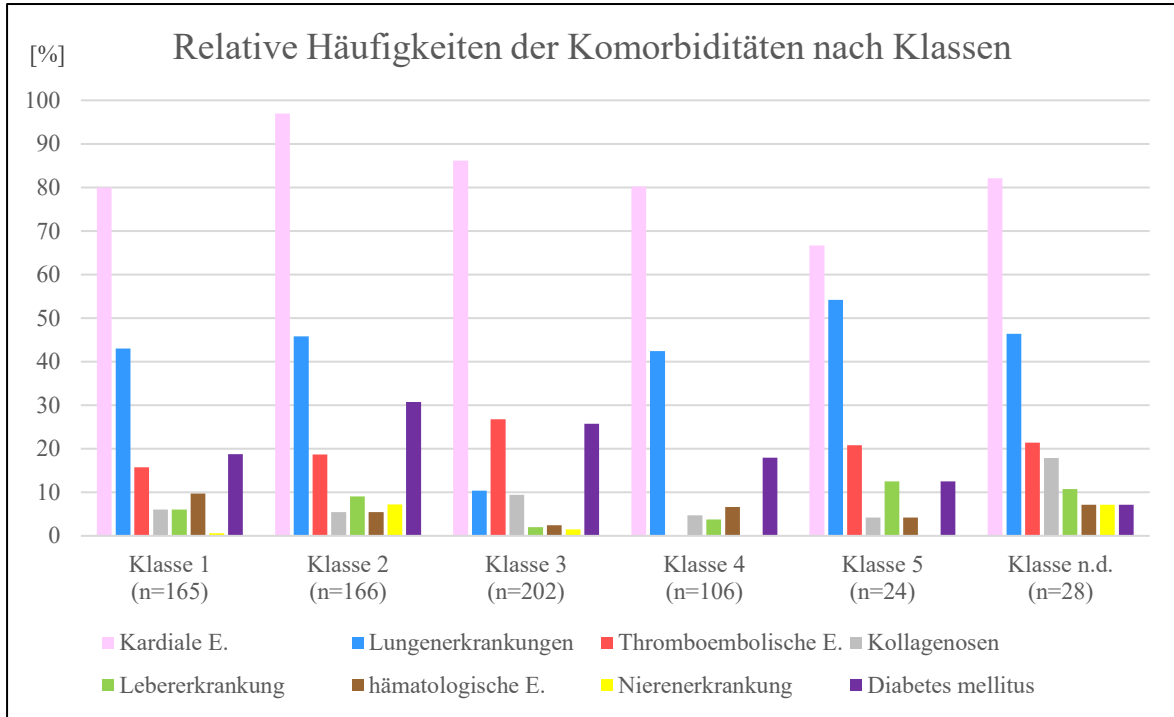


Abbildung 13: Graphische Repräsentation der Patient*innen mit einer gekennzeichneten Komorbidität innerhalb der jeweiligen Klasse.

Erkrankungsgruppen	Klasse 1 (n=165)	Klasse 2 (n=166)	Klasse 3 (n=202)	Klasse 4 (n=106)	Klasse 5 (n=24)	Klasse n.d. (n=28)
Kardial	132 (80%)	161 (97%)	174 (86%)	85 (80%)	16 (67%)	23 (82%)
Lunge	71 (43%)	76 (46%)	21 (10%)	45 (42%)	13 (54%)	13 (46%)
Thromboembol.	26 (16%)	31 (19%)	54 (27%)	0 (0%)	5 (21%)	6 (21%)
Kollagenosen	10 (6%)	9 (5%)	19 (9%)	5 (5%)	1 (4%)	5 (18%)
Leber	10 (6%)	15 (9%)	4 (2%)	4 (4%)	3 (13%)	3 (11%)
Hämatologisch	16 (10%)	9 (5%)	5 (2%)	7 (7%)	1 (4%)	2 (7%)
Nieren	1 (1%)	12 (7%)	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)
Diabetes mellitus	31 (19%)	51 (31%)	52 (26%)	19 (18%)	3 (13%)	2 (7%)

Tabelle 11: Absoluter und relativer Anteil an Patient*innen mit einer ausgewiesenen Komorbidität innerhalb der jeweiligen PH-Klasse.

Da kardiale und pulmonale Komorbiditäten mit Abstand am häufigsten vorlagen, wurden diese zusätzlich noch hinsichtlich der zugrundeliegenden Erkrankungen aufgeschlüsselt (siehe Tabelle 12). Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten je primärer PH-Klasse.

Kardiale Komorbiditäten	Kl. 1 n=132	Kl. 2 n=161	Kl. 3 n=174	Kl. 4 n=85	Kl. 5 n=16	n.d. n=23
arterielle Hypertonie	101	123	131	66	12	18
Vorhofflimmern	40	110	54	12	2	7
Koronare Herzkrankheit	32	34	49	20	5	4
Herzinsuffizienz	4	0	9	7	3	0
Vitium > Grad II	8	0	9	6	3	1
Sonstige*	22	17	14	7	1	2
Pulmonale Komorbiditäten	Kl. 1 n=71	Kl. 2 n=76	Kl. 3 n=21	Kl. 4 n=45	Kl. 5 n=13	n.d. n=13
Asthma bronchiale	7	7	1	3	0	3
COPD	39	44	9	25	9	5
DPLD**	26	11	4	6	1	6
Schlafbezogene Atmungsstörungen	4	17	9	14	3	2
Sonstige***	0	2	0	1	2	0

Tabelle 12: Darstellung der absoluten Häufigkeiten der einzelnen kardialen und pulmonalen Erkrankungen. *intrakardiale Shunts, Rhythmusstörungen, Myokarditiden, Herztransplantationen, nicht näher bezeichnet. **Pneumokoniosen, Exogen allergische Alveolitis, interstitielle Pneumonien, (idiopathische) Lungenfibrose, Sarkoidose. ***Lungendysplasien, st.p. Tuberkulose, nicht näher bezeichnet. DPLD, Diffuse Parenchymatöse Lungenerkrankungen.

3.2.4 Spezifische PH-Medikation

Insgesamt erhielten 99 (12%) Patient*innen mit bestätigter PH-Diagnose eine spezifische PH-Medikation zum Zeitpunkt des Baseline-Rechtherzkatheters. Für diese Grundgesamtheit wurden die relativen Häufigkeiten der einzelnen Substanzklassen berechnet. Bei der Betrachtung der Fallzahlen wird erkennbar, dass insbesondere Patient*innen der Klasse 1 eine spezifische PH-Medikation erhalten (70% Monotherapien und 30% Kombinationstherapien). In Tabelle 13 sind die Daten separat für die verschiedenen PH-Klassen aufbereitet.

	Endothelin-R-Antagonist	Hochdosierte CCB	Prostacyclin Analoga	PDE-Hemmer	sGC	Kombination
Klasse 1 (n=50/194)	38,0%	10,0%	2,0%	16,0%	4,0%	30,0%
Klasse 2 (n=7/166)	57,1%	0,0%	0,0%	28,6%	0,0%	14,3%
Klasse 3 (n=23/237)	17,4%	0,0%	4,3%	56,5%	4,3%	17,4%
Klasse 4 (n=16/129)	25,0%	0,0%	0,0%	25,0%	31,3%	18,8%
Klasse 5 (n=3/28)	0,0%	33,3%	0,0%	33,3%	0,0%	33,3%
Klasse n.d. (n=0/28)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

*Tabelle 13: Übersicht PH-Medikation. Dargestellt ist die relative Häufigkeit an Monotherapien innerhalb der jeweiligen PH-Klasse. In der letzten Spalte ist zudem der Anteil an Patient*innen abgebildet, der eine Kombinationstherapie erhält. CCB, Calciumkanalblocker; PDE, Phosphodiesterase; sGC, lösliche Guanylatcyclase-Stimulatoren.*

3.2.5 WHO-FC Klassen

In Abbildung 14 ist der Schweregrad der PH entsprechend WHO-FC abgebildet. Insgesamt existieren $n=470$ Dateneinträge, die zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung erhoben wurden. Die dargestellten Ergebnisse legen nahe, dass bei vielen Patient*innen bereits eine ausgeprägte Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnose vorlag (\geq WHO-FC III). Daneben wurde ein weiterer großer Anteil an Patient*innen der WHO-FC II zugeordnet. In seltenen Fällen erfolgte die Diagnose bereits bei Patient*innen ohne relevante Beschwerden oder solchen mit schwerer Symptomlast (WHO-FC I oder IV). Die relativen Häufigkeiten sind in der Tabelle direkt unterhalb der Abbildung dargestellt.

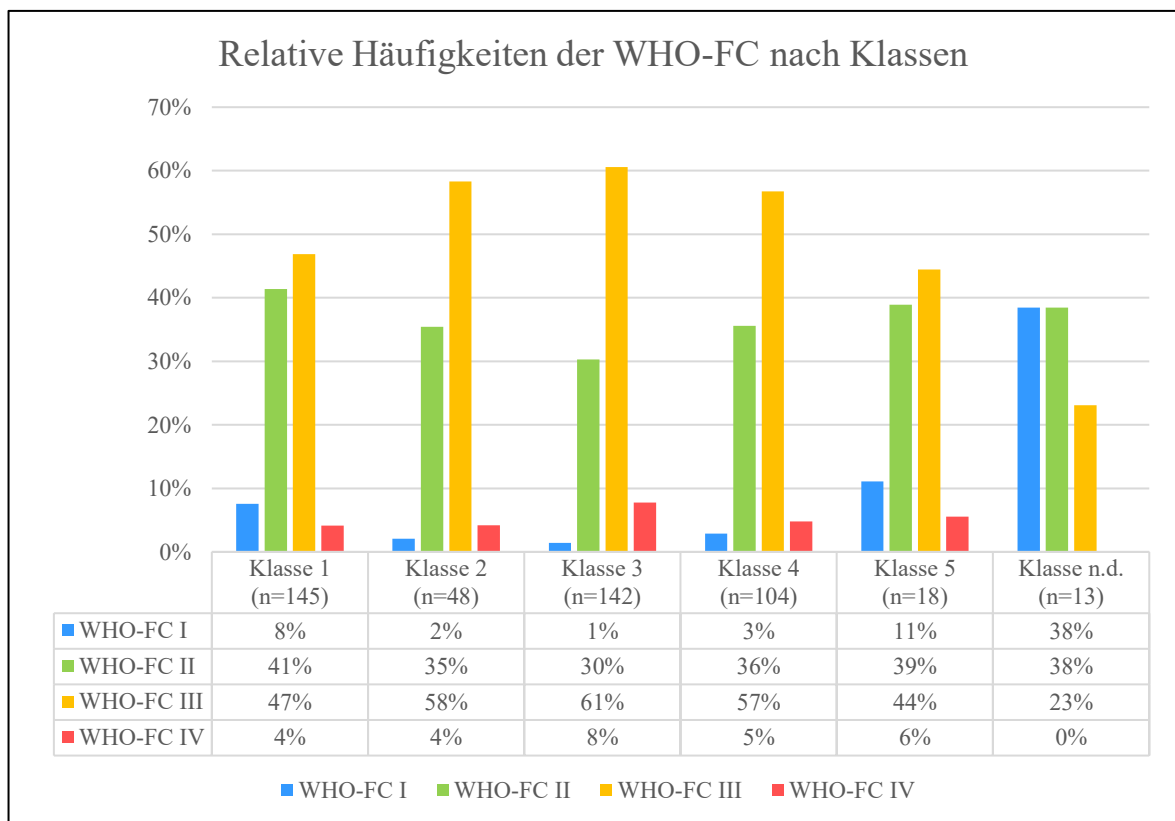


Abbildung 14: Anteil an PH-Patient*innen mit WHO-FC I-IV innerhalb der jeweiligen Klasse.

3.3 Gruppenvergleiche

3.3.1 Vergleich Funktionsparameter u. Komorbiditäten zw. primären PH-Klassen

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test und des Chi-Quadrat-Tests für den Vergleich der primären PH-Klassen dargestellt. Tabelle 14 gibt einen Überblick zu allen berechneten Werten und zeigt Unterschiede zwischen den PH-Klassen auf. Dies umfasst neben den Basischarakteristika auch Werte der weiterführenden Funktionsdiagnostik (RHK, Lungenfunktion, Echokardiographie, 6MGT, Labor).

In den Spalten der Tabelle 14 sind alle berechneten Werte der ‚sechs‘ PH-Klassen gegenübergestellt. In den Zeilen sind die entsprechenden abhängigen Variablen aufgeführt. Eine detaillierte Statistik zu den einzelnen Variablen befindet sich im Anhang dieser Diplomarbeit und beinhaltet neben der exakten Signifikanz der Post-hoc-Testungen auch die berechneten Effektstärken (siehe Anhang 1).

Die Analyse zeigt, dass in nahezu allen Variablen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen PH-Klassen existieren (definiert als $p < 0,05$). Patient*innen der PH-Klasse n.d. zeigten erwartungsgemäß im Median signifikant niedrigere mPAP-Werte, als dies bei den übrigen Klassen der Fall war. In Bezug auf den PVR wurden signifikant niedrigere Werte für PH-Klasse 2 und PH-Klasse n.d. festgestellt. Der PAWP der PH-Klasse 2 war im Vergleich zu allen übrigen PH-Klassen signifikant erhöht. Auch der RAP war in der PH-Klasse 2 signifikant höher als dies in den PH-Klassen 1/3/4/n.d der Fall war. Zudem zeigte sich, dass das NT-proBNP der Patient*innen aus PH-Klasse 2 signifikant höher war als bei Patient*innen der PH-Klassen 1/3/4/n.d. Da jedoch auch die Häufigkeit von Nierenerkrankungen in PH-Klasse 2 erhöht war, ist es möglich, dass dieser Wert aufgrund der reduzierten Ausscheidung verzerrt ist [53]. Darüber hinaus bestärken signifikant vergrößerte linksatriale Durchmesser und eine erhöhte E/E‘-Ratio der PH-Klasse 2 die kardiale Genese der PH in dieser Klasse (im Unterschied zu den PH-Klassen 1/3/4/5).

Bei der Auswertung des 6MGT zeigte sich, dass Patient*innen der PH-Klasse 3 eine signifikant kürze Gehstrecke erreichten, als Patient*innen der PH-Klassen 1/4/n.d. Die im Median niedrigsten Messwerte der Diffusionskapazitäten (DLCOcSB und DLCOcVA) wurden von Patient*innen der PH-Klasse 3 und 5 erreicht. Ein signifikanter Unterschied bestand hierbei insbesondere zwischen Patient*innen der PH-Klasse 3 und Patient*innen der PH-Klassen 2/4/6. Die DLCOcSB war zusätzlich gegenüber PH-Klasse 1 signifikant

erniedrigt. Die PH-Klasse 3 zeigte außerdem signifikant niedrigere FEV1- und FEV1/FVC-Werte als die PH-Klassen 1/2/4/6.

Die Häufigkeitsverteilung von Komorbiditäten (siehe auch Kapitel 3.2.3) wurde in zwei Clustern ausgewertet, um eine ausreichende Fallzahl je PH-Klasse sicherzustellen (Cluster A ≤ 1 Komorbiditäten, B ≥ 2 Komorbiditäten). Der Chi-Quadrat-Test zeigte hier signifikante Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung zwischen den PH-Klassen. Im Rahmen der Post-hoc-Tests zeigte sich nach Anpassung des Signifikanzniveaus, dass diese Unterschiede zwischen der Klasse 2 und den Klassen 1/3/4/5 bestehen, was in nachstehender Abbildung 15 visualisiert wurde (siehe auch Anhang 2).

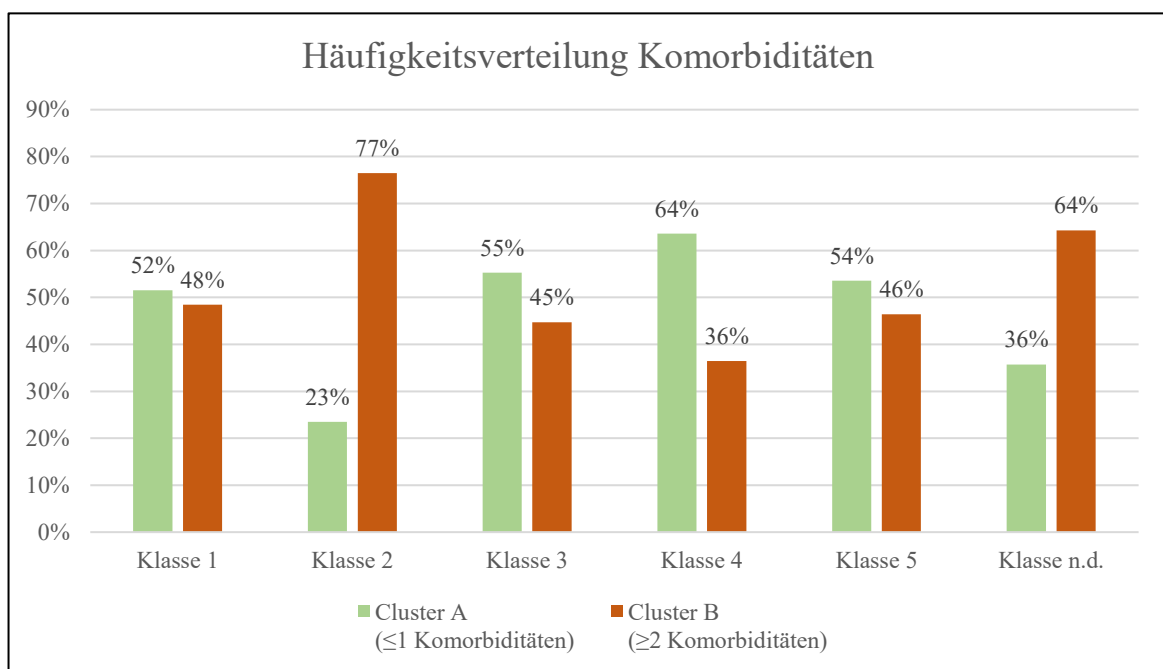


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten je PH-Klasse zusammengefasst als Cluster (A=0-1, B ≥ 2). Anzahl an Komorbiditäten entspricht der Anzahl an Erkrankungsgruppen (kardiale Erkrankungen, Lungenerkrankungen, Thromboembolische-Erkrankungen, Kollagenosen, Lebererkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus).

Es ist erkennbar, dass sich die Anzahl an Komorbiditäten zwischen den PH-Klassen teils stark unterscheidet. So haben Patient*innen der Klasse 2 im Vergleich zu den Klassen 1/3/4 einen deutlich größeren Anteil an Patient*innen mit ≥ 2 Komorbiditäten. Demgegenüber liegt der Anteil an Patient*innen mit ≤ 1 Komorbiditäten bei den Klassen 1/3/4/5 bei $> 50\%$. Alle signifikanten Zusammenhänge können ebenfalls der nachstehenden Tabelle 14 entnommen werden.

	Klasse 1 ^[1] (N=194)	Klasse 2 ^[2] (N=166)	Klasse 3 ^[3] (N=237)	Klasse 4 ^[4] (N=129)	Klasse 5 ^[5] (N=28)	Klasse n.d. ^[6] (N=28)	p-Wert
Basischarakteristika							
Alter (Jahre)	65 (54-73) ^{2,3}	72 (65-77) ^{1,3,4,5}	68 (62-75) ^{1,2,5}	68 (58-75) ^{2,5}	59 (46-67) ^{2,3,4}	64 (55-75)	<,001
Sex (w/m)	138/56	100/66	102/135	71/58	14/14	16/12	-
BMI (kg/m ²) N=193/163/235/128/28/28	25,8 (22,5-29,6) ²	27,8 (24,5-31,9) ^{1,5}	26,8 (22,1-31,6) ⁵	26,3 (23,6-30,3) ⁵	22,6 (20,1-25,9) ^{2,3,4,*6}	28,5 (26,2-32,9) ^{*5}	<,001
WHO-FC I/II/III/IV N=145/48/142/104/18/13	11/60/68/6 8%/41%/47%/4%	1/17/28/2 2%/35%/58%/4%	2/43/86/11 1%/30%/61%/8%	3/37/59/5 3%/36%/57%/5%	2/7/8/1 11%/39%/44%/6%	5/5/3/0 39%/39%/23%/0%	- -
Raucherstatus (ja/nie/quit) N=184/163/231/126/27/27	18/95/71 10%/52%/39%	14/82/67 9%/50%/41%	25/84/122 11%/36%/53%	5/74/47 4%/59%/37%	2/15/10 7%/56%/37%	3/14/10 11%/52%/37%	- -
Pack years (Jahre) N=17/12/22/5/2/2	22 (16-42)	12 (5-44)	30 (14-50)	15 (4-51)	44 (/)	26 (/)	n.s.
systol. Blutdruck (mmHg)	123 (111-138)	129 (113-143)	125 (114-137)	128 (115-139)	126 (118-143)	124 (111-134)	n.s.
diastol. Blutdruck (mmHg)	67 (58-75)	65 (54-74) ^{3,4}	69 (62-77) ²	71 (63-81) ²	68 (61-78)	67 (60-72)	<,001
RHK							
mPAP (mmHg)	37 (26-48) ^{*6}	35 (39-42) ^{*6}	32 (26-40) ^{4,5,6}	39 (28-51) ^{3,*6}	41 (36-47) ^{3,*6}	22 (21-23) ^{*1,*2,3,*4,*5}	<,001
PAWP (mmHg) N=194/166/234/126/28/28	9 (7-11) ^{*2,6}	19 (17-22) ^{*1,*3,*4,*5,6}	9 (6-11) ^{*2,6}	8 (6-11) ^{*2,6}	10 (7-15) ^{*2}	12 (10-14) ^{1,2,3,4}	<,001
RAP (mmHg) N=194/166/233/129/28/28	6 (4-9) ^{*2}	12 (9-18) ^{*1,*3,*4,6}	6 (4-9) ^{*2}	6 (4-9) ^{*2}	9 (5-13)	7 (6-10) ²	<,001
PVR (WU) N=194/165/234/126/28/28	6,1 (3,4-10,2) ^{2,*6}	3,4 (2,5-5,1) ^{1,3,*4,5,6}	4,8 (3,2-7,9) ^{2,4,*6}	7,8 (4,2-11,2) ^{*2,3,*6}	6,8 (4,2-9,0) ^{2,*6}	1,8 (1,5-1,9) ^{*1,2,*3,*4,*5}	<,001
CI (l/min/m ²) N=194/165/237/129/28/28	2,4 (1,9-2,9) ⁶	2,3 (1,9-2,8) ⁶	2,3 (2,0-2,8) ⁶	2,2 (1,8-2,6) ^{*6}	2,6 (2,2-3,4)	3,0 (2,7-3,8) ^{1,2,3,*4}	<,001
art. pO ₂ (mmHg) N=194/166/236/129/28/28	65 (59-71) ⁴	68 (62-75) ^{3,4}	64 (57-72) ²	62 (56-69) ^{1,2,6}	60 (55-70)	70 (63-74) ⁴	<,001
art. pCO ₂ (mmHg) N=194/166/236/129/28/28	35 (32-38) ³	36 (33-40) ^{3,4}	39 (35-44) ^{1,2,4,5}	34 (30-37) ^{2,3}	33 (30-36) ³	37 (34-40)	<,001
HF (min ⁻¹)	72 (64-83)	70 (62-82) ^{3,5}	75 (66-85) ²	71 (63-83) ⁵	81 (70-92) ^{4,5}	78 (69-85)	<,001
Lungenfunktion							
FVC (% vorh.) N=179/156/225/121/25/28	87 (75-98) ^{2,3,5}	76 (64-89) ^{1,4}	68 (54-85) ^{1,4}	88 (78-100) ^{2,3,5}	68 (53-87) ^{1,4}	80 (65-88)	<,001
FEV ₁ (% vorh.) N=179/156/226/121/25/28	81 (70-91) ^{2,*3,5}	70 (85-57) ^{1,3,4}	57 (41-74) ^{*1,2,*4,6}	84 (69-95) ^{2,*3,5}	62 (46-79) ^{1,4}	78 (62-98) ³	<,001
FEV ₁ /FVC N=178/156/225/121/25/28	76 (71-81) ³	74 (68-78) ³	68 (55-79) ^{1,2,4,6}	75 (68-80) ³	72 (62-81)	77 (74-82) ³	<,001
TLC (% vorh.) N=165/142/198/112/21/27	94 (85-108)	92 (81-100)	94 (76-113)	96 (88-109)	85 (68-104)	94 (81-104)	n.s.

DLCOcSB (% vorh.) N=150/128/172/102/18/24	59 (45-75) ^{2,3,6}	70 (56-83) ^{1,*3,5}	45 (27-62) ^{1,*2,4,6}	67 (56-79) ³	43 (35-70) ^{2,*6}	74 (65-89) ^{1,3,*5}	<,001
DLCOcVA (% vorh.) N=150/128/174/103/19/24	71 (55-87) ^{2,6}	86 (71-105) ^{1,*3,5}	60 (37-84) ^{*2,4,6}	79 (62-90) ³	61 (50-82) ^{2,*6}	91 (84-102) ^{1,3,*5}	<,001
Echokardiographie							
IVSd (mm) N=88/90/127/80/13/15	10 (8-11)	10 (8-13)	10 (8-13)	10 (8-12)	11 (9-14)	10 (7-11)	n.s.
LVEDD (mm) N=89/89/123/80/13/15	45 (40-51)	49 (44-56) ³	45 (39-52) ²	44 (39-51)	44 (35-54)	50 (43-60)	0,01
LVPWd (mm) N=87/88/124/81/13/15	9 (8-11) ³	10 (8-13) ⁴	10 (9-12) ^{1,4}	9 (8-10) ^{2,3}	12 (8-14)	12 (8-14)	<,001
EF-biplan (%) N=20/17/36/21/3/2	62 (58-66)	56 (47-69)	57 (54-63)	57 (54-64)	58 (/)	62 (/)	n.s.
LA parast. (mm) N=94/84/128/89/14/15	37 (32-42) ^{*2}	45 (40-50) ^{*1,3,*4,*5}	38 (31-43) ²	35 (32-41) ^{*2,6}	32 (27-43) ^{*2}	43 (38-46) ⁴	<,001
Echo E N=95/88/134/83/14/14	0,6 (0,5-0,8) ^{*2}	1,1 (0,9-1,3) ^{*1,*3,*4,5}	0,6 (0,5-0,8) ^{*2}	0,5 (0,4-0,7) ^{*2,6}	0,7 (0,4-0,9) ²	0,8 (0,6-1,1) ⁴	<,001
Echo A N=82/38/115/79/13/13	0,7 (0,5-0,9)	0,5 (0,4-0,8) ^{3,4,6}	0,8 (0,6-0,9) ²	0,7 (0,6-0,9) ²	0,6 (0,5-0,7)	0,8 (0,6-1,0) ²	0,003
Echo E/E' N=70/70/110/64/10/10	9 (7-12) ^{*2}	14 (11-18) ^{*1,3,*4,5}	9 (7-12) ²	8 (6-11) ^{*2}	8 (8-9) ²	11 (8-14)	<,001
Geschätzter sPAP (mmHg) N=101/91/135/87/13/15	57 (43-72) ⁶	56 (46-69) ⁶	57 (46-70) ⁶	63 (48-83) ^{*6}	63 (48-76) ^{*6}	37 (33-44) ^{1,2,3,*4,*5}	<,001
TAPSE (mm) N=97/93/136/87/14/15	19 (15-22) ⁶	17 (14-22) ⁶	18 (14-22) ⁶	18 (14-22) ⁶	19 (12-21) ^{*6}	25 (23-28) ^{1,2,3,4,*5}	0,002
6MGT							
Gehstrecke (m) N=158/114/190/107/19/25	349 (273-420) ³	313 (234-374)	285 (204-367) ^{1,4,6}	334 (249-402) ³	282 (195-390)	375 (321-447) ³	<,001
Labor							
NT-proBNP (pg/ml) N=183/155/226/119/26/27	791 (246-2127) ^{2,5}	1767 (954-3105) ^{1,3,4,6}	778 (213-2115) ^{2,5}	1112 (254-2737) ^{2,5}	2586 (836-13683) ^{1,3,4,*6}	406 (126-853) ^{2,*5}	<,001
Komorbiditäten							
Cluster** A/B	100/94 ²	39/127 ^{1,3,4,5}	131/106 ²	82/47 ²	15/13 ²	10/18	<,001
	52%/48%	23%/77%	55%/45%	64%/36%	54%/46%	36%/64%	<,001

Tabella 14: Ergebnisse des Gruppenvergleichs zw. primären PH-Klassen. Abkürzungen: BMI, Body Mass Index; CI, cardiac index; DLCOcSB, Diffusionskapazität single-breath; DLCOcVA, Diffusionskapazität alveolar Volumen; EF, Ejektionsfraktion; HF, Herzfrequenz; IVSd, interventrikuläres Septum diastol.; LVEDD, linksventrikulärer enddiast. Durchmesser; LVPWd, linksventrikuläre posteriore Wanddicke enddiast.; LA parast., Längsachse parasternal.; n.s., nicht signifikant. **Cluster A = ≤ 1 , B ≥ 2 Komorbiditäten.

3.3.2 Vergleich Funktionsparameter und Komorbiditäten zw. Patient*innen mit vs. ohne Sekundärklassifikation

Tabelle 15 zeigt alle Ergebnisse des Vergleichs von Patient*innen mit versus ohne sekundärer PH-Klassifikation hinsichtlich relevanter Funktionsparameter (mPAP, PAWP, PVR, CI, DLCO, sPAP, TAPSE, NT-proBNP, Gehstrecke, Komorbiditäten). Die Testung auf signifikante Unterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen. Das PH-Kollektiv mit einer primären PH-Diagnose und ohne sekundäre PH-Klassifikation wird im Folgenden als *PD* bezeichnet, das Kollektiv mit primärer und zusätzlich sekundärer PH-Klassifikation als *SD*.

Die statistische Auswertung zeigt, dass signifikante Unterschiede in einzelnen Funktionsparametern existieren. Bei der Gesamtbetrachtung aller Patient*innen mit versus ohne sekundärer PH-Klassifikation, waren der PAWP, DLCOcVA, NT-proBNP in der SD-Gruppe signifikant erhöht. Der PVR und die TAPSE waren jedoch niedriger im Vergleich mit der PD-Gruppe. Die übrigen Funktionsparameter waren nicht signifikant.

Bei separater Betrachtung der einzelnen PH-Klassen zeigten sich insbesondere bei den PH-Klassen 2 und 3 signifikante Unterschiede. Innerhalb der Klasse 2 war der mPAP, PAWP, CI und das NT-proBNP in der SD-Gruppe erhöht. Die DLCOcSB und die TAPSE waren hingegen erniedrigt. In Klasse 3 zeigte die SD-Gruppe eine signifikant niedrigere Diffusionskapazität und einen erhöhten PAWP. Die übrigen Parameter waren nicht signifikant.

Innerhalb den Klassen 1,4 und n.d. war der PAWP in der SD-Gruppe signifikant erhöht. Zudem war die TAPSE in der SD-Gruppe der Klasse n.d. erniedrigt. Darüber hinaus zeigten die Klassen 1,4 und n.d. keine weiteren signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Funktionsparameter. In Klasse 5 war lediglich ein signifikant höheres NT-proBNP in der SD-Gruppe nachweisbar.

Wie auch im vorherigen Kapitel wurden die Komorbiditäten in Clustern ausgewertet, um eine ausreichende Fallzahl je PH-Klasse sicherzustellen (Cluster A ≤ 1 Komorbiditäten, Cluster B ≥ 2 Komorbiditäten). Hier zeigte sich bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs, dass Patient*innen mit sekundärer Klassifikation häufiger dem Cluster B zuzuordnen waren, als dies in der PD-Gruppe der Fall war. Im Rahmen der weiteren Analyse zeigte sich, dass dies ebenfalls für die Klassen 2, 3 und 4 zutraf. Der stärkste Effekt (Cramérs $V=0,38$) wurde

hierbei für die SD-Gruppe aus den Klassen 2 und 4 beobachtet. Diese Ergebnisse sind in nachstehender Abbildung 16 visualisiert.



Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten zwischen Patient*innen mit primärer PH-Klasse (PD) und Patient*innen mit zusätzlich sekundärer PH-Klasse (SD). Darstellung in Clustern (A=0-1, B ≥2).

Die zugrundeliegende Statistik des Mann-Whitney-U-Tests und des Chi-Quadrat-Tests sowie die exakten Effektstärken sind im Anhang dieser Arbeit aufgeschlüsselt (siehe Anhang 3 und Anhang 4).

	PD (N=628)	SD (N=154)	p-Wert		Klasse 1 (PD) (N=174)	Klasse 1 (SD) (N=20)	p-Wert
RHK				RHK			
mPAP (mmHg) N=628/154	34 (26-44)	36 (28-44)	n.s.	mPAP (mmHg) N=174/20	38 (26-49)	30 (23-38)	n.s.
PAWP (mmHg) N=622/154	10 (7-13)	14 (10-19)	<,001	PAWP (mmHg) N=174/20	9 (6-11)	11 (8-13)	0,041
PVR (WU) N=621/154	5,1 (3,0-8,7)	4,2 (2,9-6,9)	0,017	PVR (WU) N=174/20	6,4 (3,5-10,5)	3,7 (3,1-9,3)	n.s.
CI (l/min/m ²) N=627/154	2,3 (2,0-2,8)	2,4 (2,0-2,9)	n.s.	CI (l/min/m ²) N=174/20	2,4 (1,9-2,9)	2,4 (1,9-3,3)	n.s.
Lungenfunktion				Lungenfunktion			
DLCOcSB (% vorh.) N=481/113	59 (41-76)	64 (47-80)	n.s.	DLCOcSB (% vorh.) N=137/13	58 (45-75)	65 (51-81)	n.s.
DLCOcVA (% vorh.) N=484/114	73 (55-90)	80 (62-100)	0,003	DLCOcVA (% vorh.) N=137/13	69 (55-84)	91 (47-111)	n.s.
Echokardiographie				Echokardiographie			
Geschätzter sPAP (mmHg) N=350/92	58 (44-71)	56 (42-79)	n.s.	Geschätzter sPAP (mmHg) N=91/10	57 (44-71)	50 (37-93)	n.s.
TAPSE (mm) N=348/94	19 (15-23)	17 (13-21)	0,008	TAPSE (mm) N=87/10	19 (15-23)	20 (16-21)	n.s.
6MGT				6MGT			
Gehstrecke (m) N=494/119	321 (234-394)	330 (239-378)	n.s.	Gehstrecke (m) N=142/16	349 (270-420)	363 (295-427)	n.s.
Labor				Labor			
NT-proBNP (pg/ml) N=590/146	958 (295-2381)	1547 (731-3534)	<,001	NT-proBNP (pg/ml) N=164/19	723 (257-2167)	905 (206-1595)	n.s.
Komorbiditäten				Komorbiditäten			
Cluster** A/B	340/288	37/117	<,001	Cluster** A/B	90/84	10/10	n.s.
	54%/46%	24%/76%	<,001		52%/48%	50%/50%	n.s.

	Klasse 2 (PD) (N=108)	Klasse 2 (SD) (N=58)	p-Wert	Klasse 3 (PD) (N=205)	Klasse 3 (SD) (N=32)	p-Wert
RHK				RHK		
mPAP (mmHg) N=108/58	33 (28-42)	38 (32-44)	<,001	mPAP (mmHg) N=205/32	32 (26-40)	32 (25-42) n.s.
PAWP (mmHg) N=108/58	18 (16-22)	20 (17-22)	0,036	PAWP (mmHg) N=202/32	9 (7-11)	12 (6-15) 0,005
PVR (WU) N=107/58	3,3 (2,4-5,0)	3,7 (2,5-5,6)	n.s.	PVR (WU) N=202/32	4,8 (3,2-8,0)	4,7 (3,1-7,0) n.s.
CI (l/min/m ²) N=107/58	2,2 (1,9-2,6)	2,5 (2,0-2,9)	0,008	CI (l/min/m ²) N=205/32	2,4 (2,0-2,8)	2,2 (1,9-2,6) n.s.
Lungenfunktion				Lungenfunktion		
DLCOcSB (% vorh.) N=82/46	74 (60-86)	57 (49-79)	0,004	DLCOcSB (% vorh.) N=148/24	42 (26-60)	54 (38-82) 0,013
DLCOcVA (% vorh.) N=82/46	88 (73-104)	80 (70-109)	n.s.	DLCOcVA (% vorh.) N=150/24	57 (36-83)	73 (52-95) 0,014
Echokardiographie				Echokardiographie		
Geschätzter sPAP (mmHg) N=56/35	55 (44-68)	59 (46-75)	n.s.	Geschätzter sPAP (mmHg) N=113/22	58 (46-71)	53 (45-68) n.s.
TAPSE (mm) N=57/36	19 (14-22)	16 (11-20)	0,023	TAPSE (mm) N=115/21	18 (14-23)	16 (13-21) n.s.
6MGT				6MGT		
Gehstrecke (m) N=71/43	316 (237-370)	300 (231-381)	n.s.	Gehstrecke (m) N=164/26	283 (205-358)	294 (188-372) n.s.
Labor				Labor		
NT-proBNP (pg/ml) N=98/57	1496 (811-2834)	2556 (1366-5489)	<,001	NT-proBNP (pg/ml) N=195/31	783 (214-2412)	773 (208-1810) n.s.
Komorbiditäten				Komorbiditäten		
Cluster** A/B	38/70	1/57	<,001	Cluster** A/B	119/86	12/20 0,03
	35%/65%	2%/98%	<,001		58%/42%	38%/63% 0,03

	Klasse 4 (PD) (N=105)	Klasse 4 (SD) (N=24)	p-Wert	Klasse 5 (PD) (N=17)	Klasse 5 (SD) (N=11)	p-Wert
RHK				RHK		
mPAP (mmHg) N=105/24	39 (28-50)	39 (27-52)	n.s.	mPAP (mmHg) N=17/11	41 (35-49)	39 (36-47) n.s.
PAWP (mmHg) N=102/24	8 (6-10)	11 (7-13)	0,007	PAWP (mmHg) N=17/11	10 (6-12)	10 (8-15) n.s.
PVR (WU) N=102/24	7,8 (4,3-11,3)	7,4 (3,8-10,4)	n.s.	PVR (WU) N=17/11	6,9 (4,2-9,7)	6,2 (4,0-9,2) n.s.
CI (l/min/m ²) N=105/24	2,2 (1,8-2,6)	2,1 (1,8-2,4)	n.s.	CI (l/min/m ²) N=17/11	2,5 (2,2-2,8)	2,9 (2,1-4,0) n.s.
Lungenfunktion				Lungenfunktion		
DLCOcSB (% vorh.) N=81/21	67 (57-78)	64 (47-82)	n.s.	DLCOcSB (% vorh.) N=15/3	42 (34-71)	50 (/) n.s.
DLCOcVA (% vorh.) N=82/21	80 (63-90)	79 (58-91)	n.s.	DLCOcVA (% vorh.) N=15/4	61 (52-76)	66 (21-100) n.s.
Echokardiographie				Echokardiographie		
Geschätzter sPAP (mmHg) N=71/16	63 (48-82)	65 (44-87)	n.s.	Geschätzter sPAP (mmHg) N=8/5	65 (49-74)	60 (46-82) n.s.
TAPSE (mm) N=70/17	18 (14-22)	18 (15-23)	n.s.	TAPSE (mm) N=8/6	18 (13-20)	19 (8-23) n.s.
6MGT				6MGT		
Gehstrecke (m) N=88/19	332 (250-406)	351 (249-402)	n.s.	Gehstrecke (m) N=12/7	274 (197-427)	307 (195-359) n.s.
Labor				Labor		
NT-proBNP (pg/ml) N=98/21	1071 (214-2589)	1271 (541-2904)	n.s.	NT-proBNP (pg/ml) N=16/10	2040 (456-5390)	13661 (2340-35000) 0,026
Komorbiditäten				Komorbiditäten		
Cluster** A/B	76/29	6/18	<,001	Cluster** A/B	10/7	5/6 n.s.
	72%/28%	25%/75%	<,001		59%/41%	46%/55% n.s.

	Klasse n.d. (PD) (N=19)	Klasse n.d. (SD) (N=9)	p-Wert		
RHK					
mPAP (mmHg) N=19/9	21 (21-23)	23 (22-25)	n.s.		
PAWP (mmHg) N=19/9	11 (10-13)	14 (13-14)	0,03		
PVR (WU) N=19/9	1,8 (1,4-1,9)	1,8 (1,6-1,9)	n.s.		
CI (l/min/m ²) N=19/9	3,0 (2,7-3,9)	3,0 (2,3-4,3)	n.s.		
Lungenfunktion					
DLCOcSB (% vorh.) N=18/6	74 (70-90)	66 (62-78)	n.s.		
DLCOcVA (% vorh.) N=18/6	90 (84-101)	91 (76-111)	n.s.		
Echokardiographie					
Geschätzter sPAP (mmHg) N=11/4	35 (33-44)	41 (33-45)	n.s.		
TAPSE (mm) N=11/4	27 (25-28)	21 (14-24)	0,018		
6MGT					
Gehstrecke (m) N=17/8	414 (321-454)	353 (293-373)	n.s.		
Labor					
NT-proBNP (pg/ml) N=19/8	327 (113-752)	743 (286-1640)	n.s.		
Komorbiditäten					
Cluster** A/B	7/12	3/6	n.s.		
	37%/63%	33%/67%	n.s.		

Tabelle 15: Ergebnisse des Vergleichs von Patient*innen mit versus ohne sekundärer PH-Klassifikation. n.s., nicht signifikant. **Cluster A = ≤ 1 , B = ≥ 2 Komorbiditäten.

3.3.3 Überlebensanalysen – Kaplan-Meier-Kurven

Im Folgenden ist das 10-Jahres-Überleben für die primären PH-Klassen abgebildet (siehe Abbildung 17). Diese Auswertung beinhaltet alle Ereignisse (Todesfall) bis zum 31.12.2022 und basieren auf den Sterbedaten von Statistik Austria. Patient*innen wurden zensiert, wenn das Ereignis bis zu diesem Stichtag nicht eingetroffen ist. Insgesamt konnten somit Daten von $n=709$ PH-Patient*innen in die Analyse einbezogen werden.

Der Log-Rank-Test zeigte einen signifikanten Unterschied für das 10-Jahres-Überleben zwischen den verschiedenen primären PH-Klassen ($p < 0,001$). Die nachstehende Kaplan-Meier-Kurve visualisiert diese Ergebnisse und beschreibt das Überleben der PH-Patient*innen über einen Zeitraum von 120 Monaten.

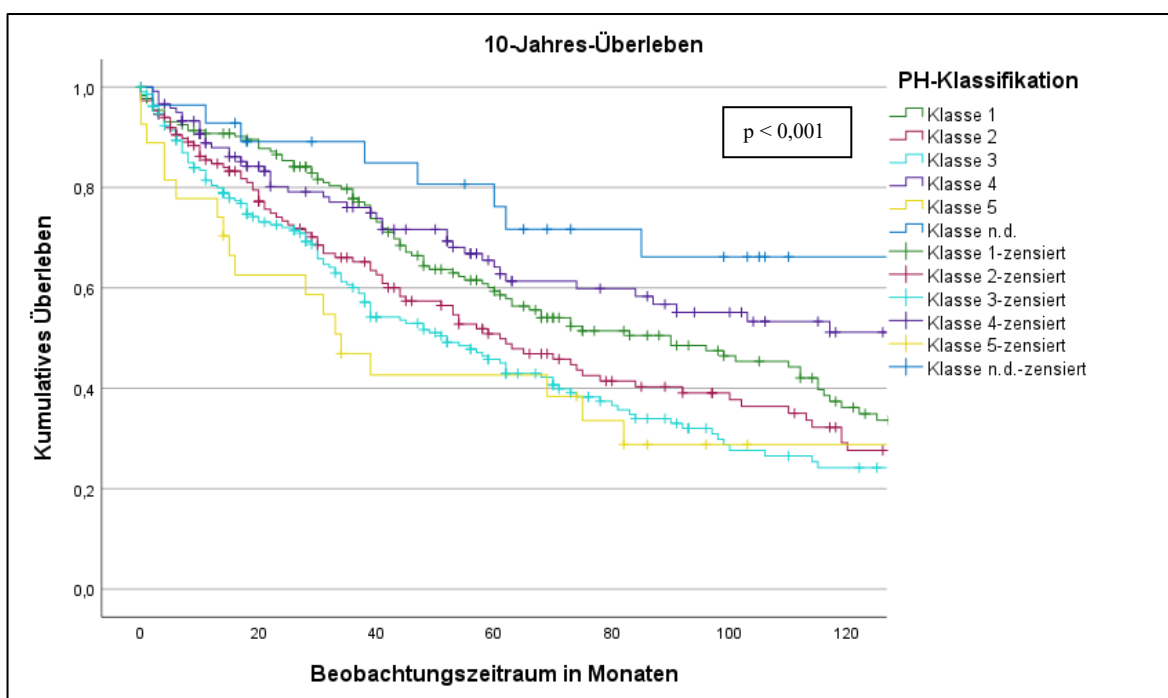


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve – Vergleich des 10-Jahres-Überlebens nach primärer PH-Klassifikation.

Im Vergleich der einzelnen Gruppen mittels Log-Rank-Test zeigte sich nach der Bonferroni-Korrektur, dass das 10-Jahres-Überleben für PH-Patient*innen der Klasse 4 signifikant besser war als in der Klasse 2 ($p=0,003$), Klasse 3 ($p < 0,001$), und in Klasse 5 ($p=0,001$). Darüber hinaus hatten PH-Patient*innen der Klasse 3 ein signifikant schlechteres 10-Jahres-Überleben als Patient*innen der PH-Klassen 1/6 ($p=0,002$) und Klasse 4 ($p < 0,001$). Die übrigen Gruppenvergleiche und deren Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur sind in Anhang 5 dargestellt.

Analog wurde ein Vergleich hinsichtlich des 10-Jahres-Überlebens zwischen Patient*innen mit versus ohne Sekundärklassifikation durchgeführt. Insgesamt lagen $n=709$ Patient*innen im Beobachtungszeitraum (hiervon $n=132$ Patient*innen mit sekundärer PH-Klassifikation). Die Ergebnisse des Log-Rank-Tests zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,877$), was sich auch in der untenstehenden Kaplan-Meier-Kurve widerspiegelt.

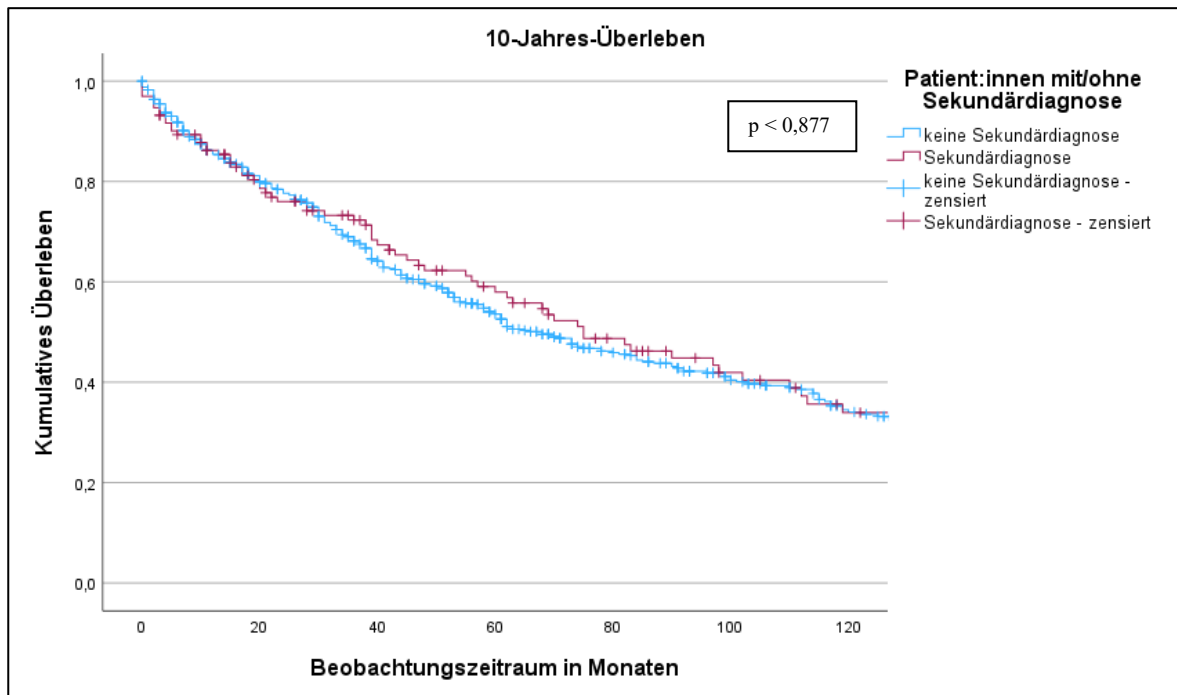


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve – Vergleich des 10-Jahres-Überlebens zwischen Patient:innen mit versus ohne sekundärer PH-Klassifikation.

Bei der anschließenden Analyse wurden Patient*innen innerhalb der einzelnen PH-Klassen verglichen. Hier zeigte sich über alle PH-Klassen hinweg kein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen mit versus ohne sekundärer Klassifikation. Aufgrund der teilweise geringen Fallzahl in den Gruppen mit sekundärer Klassifikation sind diese Ergebnisse jedoch nicht uneingeschränkt belastbar und bedürfen einer weiteren Validierung.

Bei der Betrachtung von Komorbiditäten im gesamten PH-Kollektiv zeigten Patient*innen mit ≥ 2 Komorbiditäten (Cluster B) ein signifikant schlechteres Überleben als Patient*innen mit ≤ 1 Komorbiditäten (Cluster A) ($p < 0,001$), was in nachstehender Kaplan-Meier-Kurve visualisiert wird.

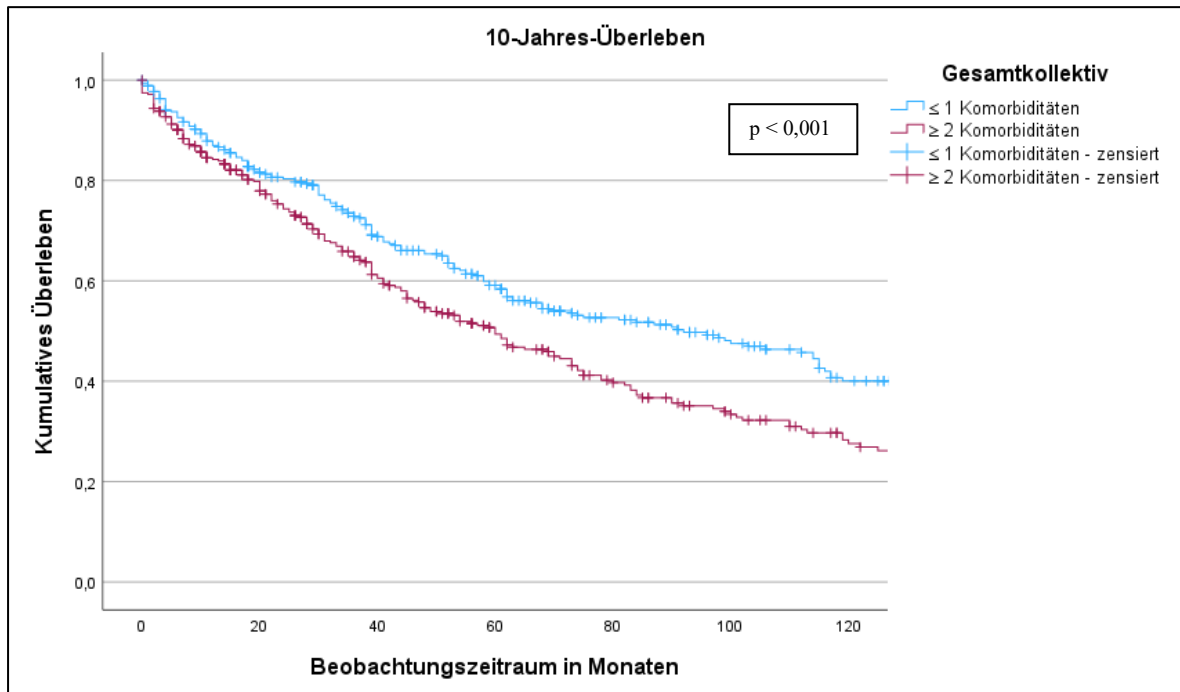


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve – Vergleich des 10-Jahres-Überlebens im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von der Anzahl an Komorbiditäten.

Auch innerhalb der einzelnen PH-Klassen konnten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden (siehe Anhang 6). In diesem Zusammenhang zeigten Patient*innen der PH-Klasse 1 ($p=0,020$) und Klasse 2 ($p=0,028$) ebenfalls ein schlechteres Überleben bei ≥ 2 Komorbiditäten im Vergleich zu Patient*innen mit ≤ 1 Komorbiditäten. PH-Klasse 3 und Klasse 4 zeigen bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve dieselbe Tendenz, wenngleich keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte (siehe Abbildung 20). Auf die Darstellung von PH-Klasse 5 und Klasse n.d. wurde aufgrund der geringen Fallzahl und der fehlenden statistischen Signifikanz bewusst verzichtet.

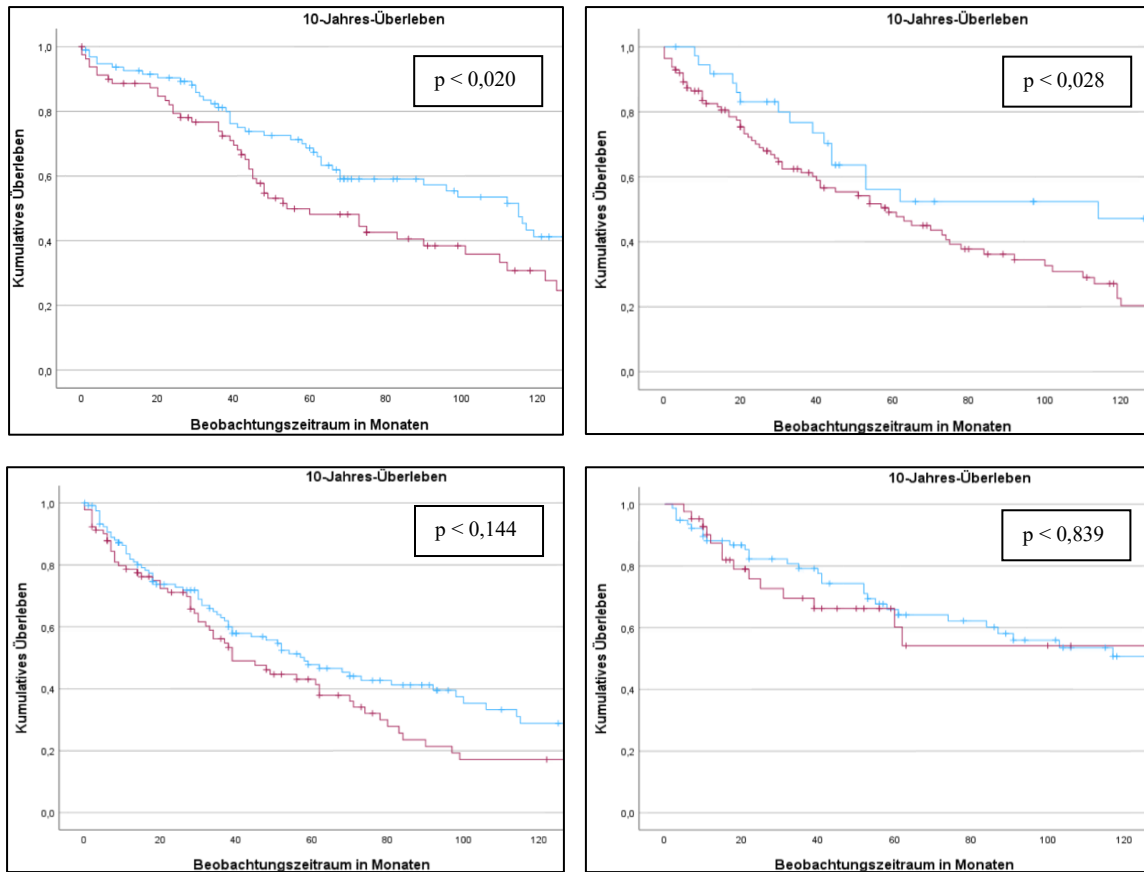


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve – Vergleich des 10-Jahres-Überlebens für die PH-Klasse 1 (oben links), Klasse 2 (oben rechts), Klasse 3 (unten links) und Klasse 4 (unten rechts) in Abhängigkeit von der Anzahl an Komorbiditäten (blau, ≤ 1 Komorbiditäten; rot, ≥ 2 Komorbiditäten).

4 Diskussion

Das primäre Ziel dieser Arbeit war die deskriptive Analyse von PH-Patient*innen an der klinischen Abteilung für Pulmonologie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz im Zeitraum von 2004-2024. Hierbei wurde neben der primären PH-Klassifikation auch die sekundäre PH-Klassifikation erfasst und hinsichtlich relevanter Belastungsparameter sowie Werte der RHK-Untersuchung, Echokardiographie, Lungenfunktion und Labordaten verglichen.

In den nachstehenden Kapiteln werden zunächst die Hypothesen beantwortet, die dieser Arbeit zugrunde liegen. Anschließend werden signifikante Ergebnisse der Überlebensanalysen präsentiert und auf der Basis gegenwärtiger Literatur diskutiert. Im nachfolgenden Kapitel wird die Relevanz von Komorbiditäten bei der klinischen Klassifikation herausgearbeitet und mögliche Implikationen abgeleitet. Abschließend werden weiterführende Forschungsfragen sowie Limitationen dieser Arbeit aufgezeigt.

4.1 Häufigkeitsverteilung der PH-Klassen

Nachfolgend werden die Ergebnisse zur Häufigkeitsverteilung der primären PH-Klassen dargestellt und mit Daten aus der Literatur verglichen. Zusätzlich wird der Anteil an Patient*innen mit Komorbiditäten und/oder einer sekundären PH-Diagnose näher beleuchtet.

Im Rahmen der Datenauswertung zeigte sich, dass Patient*innen der Klasse 3 (n=237; 30,3%) den größten Anteil des Grazer PH-Kollektivs (n=782; 100%) bilden. Am zweithäufigsten waren Patient*innen der Klasse 1 (n=194; 24,8%), gefolgt von Patient*innen der Klasse 2 (n=166; 21,2%) und der Klasse 4 (n=129; 16,5%). Patient*innen der Klasse 5 (n=28; 3,6%) sowie Klasse n.d. (n=28; 3,6%) waren vergleichsweise selten. Die exakte Verteilung der primären PH-Klassen wurde bereits in Kapitel 3.2.2 dargestellt (siehe Abbildung 10).

Diese Verteilung unterscheidet sich von den Prävalenzdaten aus der Literatur. Die weltweit führende Ursache für die Entwicklung einer PH ist die Linksherzerkrankung (Klasse 2). Daneben sind Lungenerkrankungen als zweithäufigste Gruppe für die Entstehung einer PH verantwortlich (Klasse 3). Auf beide Klassen entfallen insgesamt ~90-95% der PH-Fälle. Weitaus seltener sind die PH-Klassen 1, 4 und 5 [1,9,28,54]. Exakte Aussagen zur globalen Epidemiologie sind jedoch schwierig, da hämodynamische Grenzwerte in der Vergangenheit

wiederholt angepasst wurden. Zudem stammen die Prävalenzdaten mehrheitlich aus Ländern, die ein hohes Einkommen und die Möglichkeit zur standardisierten RHK-Diagnostik aufweisen. Länder mit mittlerem/niedrigem Einkommen sind möglicherweise nicht adäquat repräsentiert [3,55]. Dennoch gelten PH-Klasse 2 und 3 in nahezu allen Regionen der Welt als führende Ursache der PH (insbesondere in einem Alter >65 Jahren) [9,28].

Im Vergleich zur globalen Prävalenz unterscheidet sich das Grazer PH-Kollektiv insbesondere durch den hohen Anteil von Patient*innen der PH-Klasse 1, welche im weltweiten Durchschnitt lediglich $\sim 3,7/100.000$ beträgt [28]. In Studien aus Schottland und Frankreich war die PAH mit einer Prävalenz von $\sim 0,5-5,2/100.000$ ebenfalls selten [56]. Bezogen auf die Einwohnerzahl unseres Einzugsgebietes, welches mit Steiermark, Kärnten und Burgenland etwa 2.1 Millionen Einwohner*innen zählt sind es $\sim 9/100.000$ Fälle. Die Ursache der höheren PAH Prävalenz an PAH Patient*innen in Graz liegt schätzungsweise zum einen daran, dass Graz als zertifiziertes ERN PH-Zentrum hinsichtlich PAH und CTEPH stark vorselektionierte Patient*innen betreut, welche folglich nicht die Grundgesamtheit der Bevölkerung widerspiegeln. Zum anderen besteht in den zuweisenden Fachdisziplinen eine hohe Awareness der PH, die möglicherweise höher ist als in anderen Ländern. Bezugnehmend auf die Verteilung der PH-Gruppen und der vergleichsweise niedrigen Prävalenz der Gruppe 2 ($7,7/100.000$ Einwohner*innen) sollte berücksichtigt werden, dass Patient*innen bereits bei der Erstvorstellung auf kardiale Ursachen einer PH gescreent werden. Bei echokardiographischen und klinischen Hinweisen auf eine pulmonal venöse Druckerhöhung werden Patient*innen direkt zu entsprechenden kardiologischen Einrichtungen überwiesen, ohne dass ein RHK durchgeführt wird. Dieses Vorgehen hat sich etabliert, um Patient*innen wichtige Zeit in ihrem teils langwierigen Prozess der Diagnosefindung zu verschaffen und unnötigen Untersuchungen zu ersparen. PAH-Register aus Frankreich und den U.S.A. zeigten, dass $\sim 50\%$ der Patient*innen aus Klasse 1 an einer idiopathischen oder hereditären PAH Form leiden. Dies entspricht wiederum der Verteilung im Grazer PH-Kollektiv, wo ebenfalls knapp 50% der Patient*innen von einer IPAH oder hereditären PAH betroffen sind (siehe Tabelle 9). Darüber hinaus war der Anteil an Grazer PH-Patient*innen mit einer kongenitalen Herzerkrankung (13%) oder einer Kollagenose (16%) vergleichbar mit der Verteilung des französischen PAH-Registers [56–58].

Entsprechend der vorangestellten Ausführungen kann die initiale Hypothese dieser Arbeit bestätigt werden, dass die Verteilung der einzelnen PH-Gruppen geringgradig von den Werten aus der Literatur abweicht.

Des Weiteren konnten die Daten zeigen, dass ein signifikanter Anteil unserer Patient*innen Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aufweist. Von den insgesamt n=782 (100%) Patient*innen mit bestätigter PH-Diagnose hatten n=691 (88,4%) mindestens eine weitere Komorbidität neben der primären Hauptdiagnose. Von diesen n=691 (100%) Patient*innen hatten wiederum n=591 (85,5%) eine kardiale Nebendiagnose. Weitere n=239 (34,6%) hatten eine zusätzliche Lungenerkrankung (siehe auch Tabelle 12). Das Vorliegen solcher Nebendiagnosen ist insofern relevant, als dass hierdurch eine klare Zuordnung zu einer spezifischen PH-Klasse erschwert ist und mögliche Sekundärklassifikationen resultieren. Im Grazer PH-Kollektiv war dies bei insgesamt n=154 (19,7%) Patient*innen der Fall. Am häufigsten wurden Patient*innen der sekundären PH-Klasse 3 (n=71; 46,1%) und Klasse 2 (n=32; 20,8%) zugeordnet, was vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Häufigkeit von kardiopulmonalen Komorbiditäten plausibel erscheint. Die PH-Klasse 4 wurde nur in 26 Fällen (16,9%) als Sekundärdiagnose vergeben. Seltener erfolgte eine Zuordnung in die sekundäre PH-Klasse 5 (n=15; 9,7%) und Klasse 1 (n=10; 6,5%).

Der Zusammenhang zwischen einer Sekundärklassifikation und der Anzahl an Komorbiditäten konnte auch statistisch nachgewiesen werden. So zeigte sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, dass Patient*innen mit einer Sekundärdiagnose signifikant mehr Komorbiditäten aufwiesen, als dies in der Gruppe ohne Sekundärdiagnose der Fall war. Auch bei der Einzelbetrachtung von Klasse 2, Klasse 3 und Klasse 4 blieb dieser Zusammenhang statistisch signifikant (siehe auch Abbildung 16). Dies deutet darauf hin, dass eine eindeutige Klassifizierung durch eine höhere Anzahl an Komorbiditäten erschwert wird.

Auf der Grundlage dieser Auswertung kann die Hypothese, dass ein signifikanter Anteil an PH-Patient*innen Komorbiditäten aufweist und eine sekundäre Klassifikation rechtfertigt, ebenfalls bestätigt werden.

4.2 Überlebensanalysen im Grazer PH-Kollektiv

In Bezug auf die Prognose zeigten Patient*innen mit nicht klassifizierbarer PH (PH n.d.) das beste 10-Jahres Überleben (66,2%) in der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 17). Ein signifikanter Unterschied konnte im Log-Rank-Test gegenüber den PH-Klassen 3 und 5 nachgewiesen werden. Die insgesamt bessere Überlebensrate der PH-Klasse n.d. könnte auf die hämodynamische Situation dieser Patient*innen zurückzuführen sein, da in diesem Kollektiv sowohl der PVR als auch der PAWP im Normbereich liegen. Zudem liegt der Median des mPAP nur geringgradig oberhalb des Grenzwertes von 20 mmHg und ist damit signifikant niedriger als allen übrigen PH-Klassen 1/2/3/4/5. Darüber hinaus war die WHO-FC bei Diagnosestellung deutlich niedriger verglichen mit Patient*innen der PH-Klassen 1-5 (siehe Abbildung 14).

Die PH-Klasse 4 zeigte mit 51,2% das zweitbeste 10-Jahres-Überleben. Eine insgesamt signifikant bessere Prognose ließ sich im Log-Rank-Test gegenüber den PH-Klassen 2/3/5 nachweisen. Die vergleichsweise günstige Prognose in dieser Gruppe deckt sich mit den Daten aus der Literatur und ergibt sich aus den effektiven chirurgischen und interventionellen Therapieoptionen (siehe auch Kapitel 1.5) [15,59]. Eine systematische Übersichtsarbeit von Brookes et al. (2022) konnte zeigen, dass das 10-Jahres-Überleben bei Patient*innen mit chirurgischer Intervention (via PEA) zwischen 62 und 86,1% liegt [60]. Ein direkter Vergleich mit dem Grazer PH-Kollektiv jedoch nicht zulässig, da in der vorliegenden Arbeit auch Patient*innen der PH-Klasse 4 eingeschlossen wurden die keine kurative Therapie erhielten, weshalb das 10-Jahres-Überleben im Grazer PH-Kollektiv erwartungsgemäß niedriger war.

Das 10-Jahres-Überleben von Patient*innen der PH-Klasse 1 lag bei 36,2% und war damit schlechter als in den PH-Klassen 4 und n.d., jedoch günstiger als in den Klassen 2,3 und 5. Das 3-Jahres-Überleben in der PH-Klasse 1 betrug in unserer Studie 77,8%. Eine Analyse von Hoepfer et al. (2022) aus dem COMPERA-Register, welche Daten aus dem Zeitraum von 2015-2019 auswertete, zeigte mit 70,5% eine etwas ungünstigere Prognose in Bezug auf das 3-Jahres-Überleben. Eine Analyse des REVEAL-Registers mit PAH Patient*innen aus dem Zeitraum 2006-2009 zeigte ein 3-Jahres-Überleben mit 68%. [61–63]. Die Verbesserung der Überlebensraten über die letzten Jahre hinweg, könnte auf Fortschritte in der Therapie und der Diagnostik zurückzuführen sein. Es ist jedoch zu bedenken, dass unterschiedliche Grenzwerte für die PH zugrunde gelegt wurden und Patient*innen mit

einem niedrigeren mPAP zwischen 20-25 mmHg in den genannten Analysen nicht inkludiert wurden. So wurden in unsere Analysen auch Patient*innen berücksichtigt, welche in früheren Registerstudien als sog. „Borderline PH-Patient*innen“ nicht gezählt wurden. Durch den Einschluss könnte sich die Prognose des Gesamtkollektivs verbessert haben.

Die Prognose der PH-Klassen 2 und 3 war mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 27,6% bzw. 24,2% ungünstig, wenngleich der Log-Rank-Test nicht in allen Gruppenvergleichen eine statistische Signifikanz nachweisen konnte (siehe Anhang 5). Das 3-Jahres-Überleben betrug 65,2% bzw. 60,1%. Diese Ergebnisse decken sich grundsätzlich mit den Daten aus der Literatur, wobei die exakten Überlebensraten je nach Studie variieren können [64–66]. Im Giessener PH-Register wurde für Patient*innen der PH-Klassen 2 und 3 aus dem Zeitraum vom 1993-2011 ein 3-Jahres-Überleben von 68,6% bzw. 52,7% angegeben [66]. Auch hier wurden jedoch nur Patient*innen mit einem mPAP \geq 25 mmHg eingeschlossen, was die Vergleichbarkeit der Daten etwas einschränkt. Die insgesamt schlechtere Prognose in den PH-Klassen 2 und 3 könnte möglicherweise dadurch erklärt werden, dass gezielte Therapieoptionen (neben der Behandlung der Grunderkrankung) fehlen und, dass die Patient*innen, wie unsere Daten zeigen, auch häufiger unter Komorbiditäten leiden. Zudem war die kardiopulmonale Belastbarkeit eingeschränkt, was sich auch in einer kürzeren Gehstrecke im 6MGT gegenüber den PH-Klassen 1/4/n.d. widerspiegelt. Gleichzeitig zeigte sich, dass ein großer Teil der Patient*innen aus PH-Klasse 2 (58%) und Klasse 3 (61%) bereits bei Diagnosestellung in die WHO-FC Klasse III eingestuft wurde. Zusätzlich hatten 34,9% der Patient*innen aus PH-Klasse 2 eine sekundäre PH-Diagnose und signifikant mehr Komorbiditäten als Patient*innen der PH-Klasse 1 und Klasse 4.

Das 10-Jahres-Überleben der PH-Klasse 5 was ebenfalls ungünstig und betrug 28,8%. Aufgrund der Heterogenität der PH-Klasse 5 und der niedrigen Fallzahl (n=28) ist die Aussagekraft für dieses Kollektiv jedoch eingeschränkt.

Die separate Analyse des 10-Jahres-Überlebens in Abhängigkeit von der Anzahl der Komorbiditäten zeigte in der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Kapitel 3.3.3), dass eine erhöhte Anzahl an Komorbiditäten mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Signifikant war dieser Zusammenhang für das gesamte PH-Kollektiv sowie in der Einzelbetrachtung für die PH-Klassen 1 und Klasse 2. Für die PH-Klassen 3 und Klasse 4 konnte diese Tendenz ebenfalls graphisch dargestellt werden, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz im

Log-Rank-Test. Die Herausforderungen bei der PH-Klassifikation, die sich durch relevante Komorbiditäten ergeben, werden separat in Kapitel 4.3 diskutiert.

Wenngleich zuvor bereits gezeigt werden konnte, dass eine sekundäre PH-Diagnose mit einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten assoziiert ist, bestand dennoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer sekundären PH-Diagnose und der Überlebenswahrscheinlichkeit. Da es unseres Wissens derzeit keine Studien gibt, die Sekundärklassifikationen in diesem Kontext analysiert haben, existieren keine Vergleichsdaten. Die zuvor beschriebenen Beobachtungen legen jedoch nahe, dass die Prognose von PH-Patient*innen vornehmlich von der Anzahl an Komorbiditäten abhängt und nicht allein von der Sekundärklassifikation. Zudem deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Patient*innen trotz sekundärer PH-Diagnose korrekt klassifiziert und adäquate therapiert wurden. Da potenzielle Confounder in dieser Analyse nicht berücksichtigt werden konnten und die Fallzahl von Patient*innen mit sekundärer PH-Diagnose vergleichsweise gering ist, sind weiterführende Analysen notwendig, um die Ergebnisse zu validieren (siehe auch Limitation im Kapitel 4.5).

4.3 Klinische Relevanz der Komorbiditäten

Die klinische Klassifikation von PH-Patient*innen erfolgt in fünf Klassen. Diese Einteilung basiert auf gemeinsamen klinischen Merkmalen, der zugrundeliegenden Pathophysiologie und Hämodynamik. Zudem wird das therapeutische Vorgehen durch die PH-Klasse bestimmt, was die Notwendigkeit einer korrekten Klassifikation nochmals verdeutlicht. Eine fehlerhafte Zuordnung kann nicht nur zu einer unwirksamen Therapie führen, sondern auch negative Auswirkungen auf die bestehende PH haben [28,67–69].

Eine eindeutige Abgrenzung zwischen den verschiedenen PH-Klassen ist dennoch trotz umfassender Diagnostik häufig schwierig, da bei einigen Patient*innen mehrere ursächliche Faktoren gleichzeitig vorliegen. Beispielsweise können Patient*innen mit einer COPD (Klasse 3) gleichzeitig auch eine Linksherzerkrankung (Klasse 2) entwickeln. Daneben ist die systemische Sklerose (SSc) ein Beispiel für die Komplexität bei der Diagnosestellung, da die SSc sowohl zu einer PAH (Klasse 1), wie auch zu einer interstitiellen Lungenerkrankung (Klasse 3) führen kann, die sich beide in einer präkapillären Druckerhöhung im RHK manifestieren. Gleichzeitig besteht ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (Klasse 4) sowie für einen fibrösen Umbau des linken Ventrikels mit resultierender diastolischer Dysfunktion (Klasse 2) [28,70]. Im Rahmen des 7. WSPH in Barcelona (2024) wurde daher die Relevanz der multimodalen Diagnostik betont, um die vermutete Hauptursache für die PH herauszuarbeiten. Eine Klassifikation allein auf der Basis des RHK sollte grundsätzlich nicht erfolgen, da hämodynamische Grenzwerte nicht abschließend definiert sind und lediglich die Wahrscheinlichkeiten aus vergangenen Studien widerspiegeln. So können auch Patient*innen mit einem PAWP ≤ 15 mmHg noch der PH-Klasse 2 zugeordnet werden, sofern dies gemäß klinischer Parameter, bestehender kardialer Komorbiditäten und erweiterter Funktionsdiagnostik die wahrscheinlichste Ursache für die PH ist [28]. Diese Komplexität der Klassifikation wurde auch in der Nomenklatur des ESC/ERS Leitlinien von 2022 berücksichtigt, indem die Bezeichnung ‚PH bedingt durch‘ durch die Formulierung ‚PH assoziiert mit‘ für die Klassen 2,3 und 4 ersetzt wurde [28].

Die beiden häufigsten Ursachen für die PH sind kardiopulmonale Erkrankungen (Klasse 2 und 3), die meist eine milde bis moderate pulmonale Druckerhöhung zeigen und mit begrenzter Beteiligung der Lungengefäße einhergehen. In ~1-10% der Fälle zeigen Patient*innen der PH-Klasse 3 jedoch eine schwere Lungengefäßbeteiligung, die nicht im Verhältnis zur ursächlichen kardiopulmonalen Grunderkrankung steht. Umgekehrt weisen

~60-85% der PAH-Patient*innen (Klasse 1) kardiopulmonale Komorbiditäten auf, was auch den Daten des Grazer PH-Kollektiv entspricht (siehe Tabelle 11). Die primäre Ursache der PH ist in diesen Fällen nicht immer eindeutig und erfordert eine differenzierte Diagnostik. Eine schwere kardiale oder pulmonale Grunderkrankung spricht hierbei meist für eine PH-Klasse 2 oder 3. Eine disproportional stark erhöhter PVR, bei milder bis moderater kardiopulmonaler Grunderkrankung, favorisiert hingegen die Einteilung in die PH-Klasse 1 [28,71]. Was die Definition von „mild“, „moderat“ oder „schwer“ hierbei bedeutet, ist nicht festgeschrieben und beruht auf der klinischen Einschätzung des Patienten/der Patientin im gesamten klinischen Kontext. Die Festlegung der richtigen Primärdiagnose ist in jedem Fallentscheidend, da dies prognostische und therapeutische Implikationen hat.

Im Grazer PH-Kollektiv wiesen 88,4% (n=691) der Patient*innen mindestens eine Komorbidität neben der primären PH-Klasse auf, während 11,6% (n=91) keine weitere Komorbidität hatten. Bei ~20% war eine eindeutige Klassifikation aufgrund konkurrierender Diagnosen nicht möglich, weshalb eine sekundäre PH-Diagnose vergeben wurde. Am häufigsten bestand eine Überschneidung zwischen Patient*innen der PH-Klasse 2 und der PH-Klasse 3, die zusammen ~36% der Sekundär Diagnosen ausmachten. Weitere ~16% der Patient*innen wurden sowohl der PH-Klasse 3 als auch der PH-Klasse 4 zugeordnet. Eine Überschneidung zwischen den PH-Klassen 2 und 4 (~9%), den PH-Klassen 1 und 2 (~8%) und den PH-Klassen 1 und 3 (~6%) war nur für einen geringeren Anteil der Mehrfachdiagnosen verantwortlich. Das gleichzeitige Vorliegen anderer PH-Klassen war vergleichsweise selten. Die Schwierigkeiten bei der primären Diagnosestellung und die Existenz von Sekundär Diagnosen zeigte sich auch in anderen internationalen PH-Kollektiven und ist nachfolgend dargestellt.

Eine kanadische Kohortenstudie mit insgesamt 50.529 PH-Patient*innen aus dem Zeitraum von 1993-2012 zeigte, dass 35,4% der Patient*innen mehr als einer PH-Klasse zugeordnet werden konnten. Der Anteil an Patient*innen mit sekundärer PH-Klassifikation ist damit deutlich höher als im Grazer PH-Kollektiv (19,7%). Allerdings ist ein Vergleich mit dem Grazer PH-Kollektiv nur bedingt zulässig, da in der kanadischen Studie die PH-Grenzwerte von 2013 herangezogen wurden (PH definiert als $mPAP \geq 25$ mmHg). Patient*innen mit einem $mPAP < 25$ mmHg wurde in der kanadischen Studie ausgeschlossen. Zudem wurde eine präkapilläre Druckerhöhung erst ab einem $PVR > 3$ WU definiert. Im kanadischen PH-Kollektiv zeigte sich jedoch auch, dass die häufigste Überschneidung zwischen den PH-

Klassen 2 und 3 vorlag (29,3% des gesamten PH-Kollektivs), was auch in Graz den größten Anteil an Mehrfachklassifikationen ausmacht [64]. Eine vergleichbare Kohortenstudie aus den USA mit insgesamt 750 PH-Patient*innen zeigte sogar einen Anteil von 38,9% PH-Patient*innen, die mehr als einer PH-Klasse zugeordnet werden konnten. Auch hier war die Überschneidung zwischen PH-Patient*innen der PH-Klasse 2 und 3 am häufigsten. Daneben zeigte dieses Kollektiv auch eine häufige Überschneidung zwischen Patient*innen der PH-Klasse 1 und 3, was im kanadischen PH-Kollektiv und im Grazer PH-Kollektiv nicht der Fall war. Die klinische PH-Klassifikation basierte in dieser Kohortenstudie ebenfalls auf den Grenzwerten des 5. WSPH von 2013 [72].

Die zuvor genannten Studien und die Daten des Grazer PH-Kollektivs zeigen, dass eine eindeutige Diagnosestellung in der klinischen Praxis nicht immer möglich ist und ein substanzieller Anteil der PH-Patient*innen sekundäre PH-Diagnosen aufweist. Der vergleichsweise geringere Anteil an Mehrfachdiagnosen im Grazer PH-Kollektiv könnte durch mehrere Faktoren bedingt sein. Zum einen wurden in den internationalen Vergleichskollektiven verschiedene Grenzwerte für die PH-Klassifikation zugrunde gelegt. Zum anderen stammen die Daten aus verschiedenen Ländern, die sich hinsichtlich des Zugangs zur medizinischen Versorgung und spezialisierter Diagnostik unterscheiden, weshalb ein möglicher Selektionsbias vorliegen könnte.

Neben der Sekundärklassifikation besteht eine große Herausforderung in der Analyse von Subgruppen innerhalb einer PH-Klasse. Im Fall der COPD gehören die meisten Patient*innen, die einen erhöhten mPAP entwickeln, in die PH-Klasse 3¹⁰. Einige COPD-Patient*innen können jedoch je nach Komorbidität auch der PH-Klasse 2 oder 4 zugeordnet werden. Bei sehr leichter obstruktiver Ventilationsstörung, stark erhöhtem PVR und erniedrigtem CI ist die Klassifikation als PAH (Klasse 1) gerechtfertigt. Die Unterscheidung zwischen Klasse 1 und Klasse 3 ist dennoch nicht immer einfach. So zeigen ~1-4% der COPD-Patient*innen eine schwere präkapilläre PH¹¹ mit moderater Atemflusslimitation, Abwesenheit einer Hyperkapnie, stark reduzierte DLCO und progredientes Rechtsherzversagen. Dieser spezifische Phänotyp wurde von Kovacs et. al (2018) als

¹⁰ Eine Klassifizierung allein anhand der Lungenfunktion sollte jedoch nicht erfolgen, da Grenzwerte wie eine FEV1>60% eine signifikante Lungenerkrankung nicht zuverlässig ausschließen können, wie histopathologische und radiologische Untersuchungen gezeigt haben [66].

¹¹ Eine „schwere PH“ wurde im 5. WSPH definiert als mPAP \geq 35 mmHg; oder mPAP \geq 25 und CI $<$ 2,0 L/min/m² [69]. In einer neueren Studie konnten Zeder et. al (2021) zeigen, dass ein PVR $>$ 5 WU ebenfalls ein geeigneter Marker für eine schwere präkapilläre PH ist [73].

pulmonary vascular phenotype (PVP) bezeichnet und zeichnet sich insbesondere durch die moderate COPD mit schwerer präkapillärer Druckerhöhung aus [69]. Die nachstehende Abbildung der COPD-Phänotypen (basierend auf Hämodynamik und Atemflusslimitierung) wurde von Kovacs et al. (2018) übernommen [69]:

Charakteristika	PH-Klasse	Phänotyp	Atemfluss-limitation	Hämodynamik
milde COPD und präkapilläre PH	1,3,4,5	PAH, CTEPH, multifaktoriell	mild ($FEV_1 > 60\%$)	$mPAP \geq 25\text{mmHg}$, $PAWP \leq 15\text{ mmHg}$
milde bis schwere COPD und postkapilläre PH	2,3,5	Linksherzerkrankung, Air Trapping, multifaktoriell	mild bis schwer	$mPAP \geq 25\text{mmHg}$, $PAWP > 15\text{ mmHg}$
moderate bis schwere COPD mit proportionaler präkapillärer PH	3	COPD-assoziierte Faktoren wie hypoxisches vaskuläres Remodeling	moderat bis schwer ($FEV_1 < 60\%$)	$mPAP \geq 25\text{mmHg}$, $PAWP \leq 15\text{ mmHg}$
moderate COPD mit schwerer präkapillärer PH	3	COPD mit <i>pulmonary vascular phenotype</i>	moderat	$mPAP \geq 35\text{mmHg}$, $PAWP \leq 15\text{ mmHg}^*$

Tabelle 16: Übersicht der verschiedenen Phänotypen der COPD-PH (Klasse 3) nach Kovacs et. al (2018). *oder $mPAP \geq 25\text{mmHg}$, $PAWP \leq 15\text{ mmHg}$ und $CI < 2,0\text{ L/min/m}^2$.

Die klinische Relevanz der Identifikation von COPD-Patient*innen mit einem PVP ergibt sich auch hier aus den potenziellen Therapieoptionen. Dieses Patient*innenkollektiv zeigt einige Gemeinsamkeiten mit PAH-Patient*innen und könnte von einer gezielten PAH-Therapie profitieren, wenngleich größere randomisiert-kontrollierte Studien dies noch bestätigen müssen [69,74,75]. Die Heterogenität der PH-Klasse 3 wurde mit folgendem Zitat ebenfalls im 7. WSPH (2024) anerkannt: „there are important pathogenic differences contributing to PH complicating different CLDs [chronic lung diseases], which is likely to impact how these entities respond to therapy” [71].

Diese Überlegungen sind jedoch nicht auf die PH-Klasse 3 beschränkt, sondern gelten auch für andere Erkrankungs-(sub-)gruppen. So zeigte eine Analyse des COMPERA- und ASPIRE-Registers, dass neben der klassischen IPAH auch eine IPAH vom *Lungenphänotyp* existiert, die sich durch eine nahezu normale Spirometrie, stark reduzierte DLCO und geringgradige Parenchymveränderungen im CT abgrenzt. Diese Untergruppe ähnelt hinsichtlich Geschlecht, Alter, Funktionsparameter, Überleben und Therapieansprechen eher der PH-Klasse 3 als der klassischen IPAH. Eine schlechtere Prognose und Therapieansprechen bei Patient*innen des *Lungenphänotyps* im Vergleich zu Patient*innen mit klassischer IPAH sowie die gemeinsamen Charakteristika mit Patient*innen der PH-

Klasse 3, verdeutlichen die Notwendigkeit neben der primär hämodynamischen Klassifizierung auch den Phänotyp zu berücksichtigen. Weitere Studien zur Phänotypisierung dieser Subgruppe sind jedoch erforderlich, um die Ergebnisse zu validieren [76].

Auch innerhalb der PH-Klasse 1 besteht der Vermutung, dass eine Subgruppe der PAH – bestehend aus Patient*innen mit einem PAWP nur knapp unterhalb der 15 mmHg – ein schlechteres Outcome zeigen, sofern diese eine gezielte PAH-Therapie erhalten. Eine aktuelle Metaanalyse von Kovacs et al. (2024) konnte auf der Grundlage von 14 RCT-Studien mit insgesamt 4.337 Patient*innen jedoch darlegen, dass für PAH-Patient*innen mit einem hohen PAWP (≤ 15 mmHg) kein Zusammenhang zwischen einer gezielten PAH-Therapie und dem PAWP bestand (bezogen auf den 6MGT und die Zeitspanne zur klinischen Verschlechterung) [77]. In den zugrundeliegenden RCT-Studien wurden Patient*innen mit relevanten kardiopulmonalen Komorbiditäten jedoch ausgeschlossen, weshalb die Ergebnisse in diesen Fällen nur eingeschränkt übertragbar sind.

Die Herausforderung der korrekten Klassifikation betreffen neben den zuvor diskutierten Beispielen auch andere PH-Klassen. So zeigen ca. 11% der Patient*innen mit einer CTEPH eine postkapilläre Druckerhöhung (PAWP > 15 mmHg), was auf eine kardiale Mitbeteiligung hinweist [78]. Auch Patient*innen mit obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen waren in einer Metaanalyse von 2022 mit einem erhöhten Risiko für eine HFpEF assoziiert (unabhängig von dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren) [79].

Vor dem Hintergrund einer alternden Bevölkerung und der damit einhergehenden Zunahme an Komorbiditäten bleibt die Identifikation der primären Ursache eine fortbestehende Herausforderung [67,80]. Die Frage, inwiefern eine Erweiterung der bestehenden Klassifikation notwendig ist, und welche Ansätze existieren, wird in nachstehendem Kapitel aufgezeigt.

4.4 Forschungsausblick

Die zuvor beschriebenen Herausforderungen werfen die Frage auf, inwiefern die aktuelle PH-Klassifikation die Komplexität der Realität adäquat abbilden kann. Wenngleich die Klassifikation eine ätiologische Zuordnung auf der Basis klinischer und hämodynamischer Parameter erlaubt, ist eine differenzierte Erfassung von Subgruppen und Phänotypen nicht möglich. Rhodes et al. (2022) fassen diese Herausforderungen pointiert zusammen:

“The clinical classification of PH, which organizes patient subgroups according to hemodynamic parameters and predisposing conditions, has provided a practical framework for patient care and research. However, this system overlooks deeper pathobiological differences across patients which likely contribute to observed variability in disease progression and outcomes” [81].

Zudem besteht derzeit keine Möglichkeit zur primären Klassifikation von Patient*innen mit einer Überschneidung zwischen mehreren PH-Klassen, was sich in nachstehendem Zitat widerspiegelt:

„While we acknowledge that the current WHO PH classification does not recognize combined comorbidities as drivers of PH (i.e. the Group 2–3 patients) we suspect that it is this multiple-hit pathophysiology (such as the combination of systemic hypertension and sleep apnea) that renders this patient subset vulnerable to developing PH” [64].

Demnach sind einige Patient*innen weder der PH-Klasse 2 noch der PH-Klasse 3 zuzuordnen, sondern bilden eine eigene Entität, die in der derzeitigen PH-Klassifikation nicht abgebildet ist.

Die im vorherigen Kapitel 4.3 dargestellten Herausforderungen zeigen ebenfalls, dass die Unterschiede zwischen PH-Patient*innen größer sind als es die derzeitige Klassifikation impliziert. Neue Ansätze versuchen daher die bestehende Klassifikation zu erweitern und weitere Faktoren in die Klassifikation zu integrieren. *Redefining Pulmonary Hypertension through Pulmonary Vascular Disease Phenomics (PVDOMICS)* ist eine multizentrische Studie mit dem Ziel Gemeinsamkeit von Patient*innen anhand Genomik, Transkriptomik, Proteomik und weiterer Merkmale über alle PH-Klassen hinweg zu identifizieren, um die aktuelle Klassifikation zu erweitern [82]. Zudem bietet die Anwendung von Big Data und künstlicher Intelligenz (etwa durch maschinelles Lernen) zukünftig das Potential ein

tiefgehendes Verständnis der PH zu entwickeln und bislang unbekannte Zusammenhänge und Subgruppen offenzulegen [81].

Neue Forschungserkenntnisse erfordern daher eine kontinuierliche Anpassung der Klassifikation, um Diagnostik, Therapie und letztlich die Lebensqualität von PH-Patient*innen zu verbessern. Auch im Rahmen des 7. WSPH (2024) wurde von Kovacs et al. auf die vergleichsweise rigide Struktur der aktuellen PH-Klassifikation hingewiesen und eine mögliche Weiterentwicklung hin zu einer zunehmend personalisierten PH-Klassifikation hervorgehoben, die auf pathophysiologischen und genetischen Faktoren sowie auf dem individuellem Therapieansprechen beruht [28].

4.5 Limitationen

Die Daten dieser Arbeit wurden monozentrisch an einem spezialisierten PH-Zentrum erhoben. Die Verteilung der Klassen innerhalb des Patient*innenkollektiv ist daher wahrscheinlich nicht repräsentativ für die Gesamtheit der PH-Patient*innen in der Allgemeinbevölkerung. Zudem variiert die Prävalenz der PH-Klassen von der aus der Literatur bekannten Prävalenz. Insbesondere Patient*innen der PH-Klasse 5 sowie Patient*innen mit einer unklassifizierbaren PH (n.d.) wiesen eine geringe Anzahl auf, weshalb Subgruppenanalysen nur eine eingeschränkte Aussagekraft haben. Zudem war die Fallzahl in der Gruppe mit sekundärer PH-Diagnose vergleichsweise gering, weshalb größere Studien notwendig sind, um die Ergebnisse zu validieren.

Darüber hinaus ist dieser retrospektiven Analyse eine Ungewissheit bezüglich der Vollständigkeit der Datensätze inhärent, da fehlende Dateneinträge im Nachhinein nicht ausgeschlossen werden können.

In Bezug auf die Überlebensanalysen sind weiterführende multivariate Regressionsanalysen erforderlich, um potenzielle Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI oder andere Komorbiditäten auf das Überleben zu kontrollieren. Die hier durchgeführte univariate Analyse ist daher mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die dargestellten Unterschiede auf die zuvor genannten Einflussfaktoren zurückzuführen sind und die präsentierten Überlebenszeiten dadurch verzerrt wurden. Multivariate Analysen wären jedoch über den Rahmen dieser Diplomarbeit hinausgegangen. Zukünftige Arbeiten könnten hier durch gezielte multivariate Analysen belastbare Aussagen über die Prognose einzelner Patient*innengruppen des Grazer PH-Kollektivs gewinnen.

5 Konklusion

Diese große monozentrische Kohortenstudie unterstreicht die diagnostische und daraus abgeleitete therapeutische Komplexität der PH in der klinischen Praxis. Knapp 90 % der Patient*innen wiesen mindestens eine relevante Komorbidität auf, was in einem erheblichen Anteil der Fälle zu einer sekundären PH-Diagnose führte und die Herausforderungen bei der ätiologischen Zuordnung verdeutlicht. Die Klassifikation basierte auf den aktuellen ESC/ERS-Leitlinien von 2022 und ermöglichte somit eine zeitgemäße Differenzierung der PH-Klassen.

Die funktionellen und hämodynamischen Parameter zeigten signifikante Unterschiede zwischen den PH-Klassen, die Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden Pathomechanismen erlaubten. Insbesondere Komorbiditätsprofile waren mit funktioneller Einschränkung und tendenziell schlechterem Langzeitüberleben assoziiert – mit Ausnahme von Patient*innen der PH-Klasse 4 und nicht-klassifizierbarer PH, die trotz teilweise ungünstiger Einzelparameter ein vergleichsweise gutes Überleben zeigten.

Die Ergebnisse sprechen dafür, Komorbiditäten systematisch in die Risikostratifizierung zu integrieren, um das individualisierte PH-Management zu verbessern. Künftige Klassifikationsansätze sollten über die rein ätiologische Einteilung hinausgehen und moderne Werkzeuge wie molekulare Marker, Genetik, Big Data und maschinelles Lernen nutzen. Diese könnten bislang unerkannte Zusammenhänge aufdecken und eine Grundlage für präzisere, personalisierte Therapieentscheidungen schaffen.

Literaturverzeichnis

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, u. a. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* Jänner 2023;61(1):2200879.
2. Douschan P, Egenlauf B, Gall H, Grünig E, Hager A, Heberling M, u. a. Die neue Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie.* November 2023;77(11):854–61.
3. Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, Jing ZC, Sliwa K, Thienemann F, u. a. Pulmonary hypertension. *Nat Rev Dis Primer.* 4. Jänner 2024;10(1):1.
4. Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, u. a. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. *JACC Heart Fail.* Mai 2017;5(5):337–46.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 1. Oktober 2009;34(4):888–94.
6. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, u. a. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Februar 2018;197(4):509–16.
7. Douschan P. Prognostische Bedeutung der pulmonalen Hypertonie. *Atemwegs-Lungenkrankh.* 1. September 2023;49(09):409–14.
8. Kovacs G, Olschewski H. The definition of pulmonary hypertension: history, practical implications and current controversies. *Breathe.* September 2021;17(3):210076.
9. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, u. a. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* April 2016;4(4):306–22.
10. Gelzini TA. Pulmonary Hypertension in 2021: Part I—Definition, Classification, Pathophysiology, and Presentation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Juni 2022;36(6):1552–64.
11. Bhatnagar A, Wiesen J, Dweik R, Chaisson NF. Evaluating suspected pulmonary hypertension: A structured approach. *Cleve Clin J Med.* Juni 2018;85(6):468–80.
12. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* September 2020;95(9):1978–88.
13. Farber HW, Gibbs S. Under pressure: pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Eur Respir Rev.* Dezember 2015;24(138):665–73.
14. Rose L, Prins KW, Archer SL, Pritzker M, Weir EK, Misialek JR, u. a. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J Heart Lung Transplant.* Februar 2019;38(2):145–55.

15. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, u. a. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* Jänner 2019;53(1):1801915.
16. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Alex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, u. a. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *Eur Respir J.* Oktober 2022;60(4):2103181.
17. Sassmann T, Douschan P, Foris V, Tröster N, Zeder K, Brcic L, u. a. Abnormal pulmonary hemodynamics during exercise is associated with exercise capacity in COPD. *Respir Res.* 8. Dezember 2022;23(1):331.
18. Hatano, Shuichi, Strasser, Toma & World Health Organization. (1975). Primary pulmonary hypertension : report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973 / edited by Shuichi Hatano and Toma Strasser. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/39094>.
19. Rich S, editor. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension 1998.
20. Galiè N, Rubin LJ. Introduction: new insights into a challenging disease. *J Am Coll Cardiol.* Juni 2004;43(12):S1.
21. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, u. a. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clin Res Cardiol.* Mai 2007;96(5):301–30.
22. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *ACC Curr J Rev.* Mai 2005;14(5):3–4.
23. Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* Juni 2009;54(1):S1–2.
24. Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* Dezember 2013;62(25):D1–3.
25. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, u. a. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* Oktober 2015;46(4):903–75.
26. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* Jänner 2019;53(1):1802148.
27. Humbert M, Galiè N, Rubin LJ, Simonneau G, McLaughlin VV. The Seventh World Symposium on Pulmonary Hypertension: our journey to Barcelona. *Eur Respir J.* 29. August 2024;2401222.

28. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, u. a. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* Oktober 2024;64(4):2401324.
29. He Q, Lin Y, Zhu Y, Gao L, Ji M, Zhang L, u. a. Clinical Usefulness of Right Ventricle–Pulmonary Artery Coupling in Cardiovascular Disease. *J Clin Med.* 27. März 2023;12(7):2526.
30. Shimoda LA, Laurie SS. Vascular remodeling in pulmonary hypertension. *J Mol Med.* März 2013;91(3):297–309.
31. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. Taichman DB, Herausgeber. *N Engl J Med.* 16. Dezember 2021;385(25):2361–76.
32. Ltaief Z, Yerly P, Liaudet L. Pulmonary Hypertension in Left Heart Diseases: Pathophysiology, Hemodynamic Assessment and Therapeutic Management. *Int J Mol Sci.* 9. Juni 2023;24(12):9971.
33. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, Durrington C, Elliot C, Condliffe R, u. a. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Front Med.* 6. Juni 2018;5:174.
34. Singh I, Ma KC, Berlin DA. Pathophysiology of Pulmonary Hypertension in Chronic Parenchymal Lung Disease. *Am J Med.* April 2016;129(4):366–71.
35. Gonzales J, Fraidenburg DR. Pharmacology and Emerging Therapies for Group 3 Pulmonary Hypertension Due to Chronic Lung Disease. *Pharmaceuticals.* 9. März 2023;16(3):418.
36. Zeder K, Marsh LM, Avian A, Brcic L, Birnhuber A, Douschan P, u. a. Compartment-specific remodeling patterns in end-stage chronic obstructive pulmonary disease with and without severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* Juli 2024;43(7):1090–101.
37. Cook DP, Xu M, Martucci VL, Annis JS, Aldrich MC, Hemnes AR, u. a. Clinical insights into pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Circ.* Jänner 2022;12(1):e12006.
38. Yang J, Madani MM, Mahmud E, Kim NH. Evaluation and Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *CHEST.* August 2023;164(2):490–502.
39. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 31. März 2017;26(143):160112.
40. Bousseau S, Sobrano Fais R, Gu S, Frump A, Lahm T. Pathophysiology and new advances in pulmonary hypertension. *BMJ Med.* März 2023;2(1):e000137.
41. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, u. a. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol.* September 2013;168(2):871–80.

42. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, u. a. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*. 29. März 2016;133(13):1240–8.
43. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, u. a. The Changing Picture of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the United States. *Chest*. Jänner 2011;139(1):128–37.
44. Rich JD, Rich S. Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 11. November 2014;130(20):1820–30.
45. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 21. März 2016;37(12):942–54.
46. D’Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin*. Juli 2018;14(3):467–77.
47. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J*. Dezember 2013;42(6):1586–94.
48. Huber, G., and F. Glaser. „Echokardiographie des rechten Herzens//Right heart Echo Essentials.“ *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology* 25.11 (2018): 332-342.
49. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, u. a. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Juli 2010;23(7):685–713.
50. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, u. a. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1. Juli 2013;14(7):611–44.
51. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. „ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.“ *Am J Respir Crit Care Med* 166 (2002): 111-117.
52. Highland KB, Crawford R, Classi P, Morrison R, Doward L, Nelsen AC, u. a. Development of the Pulmonary Hypertension Functional Classification Self-Report: a patient version adapted from the World Health Organization Functional Classification measure. *Health Qual Life Outcomes*. Dezember 2021;19(1):202.
53. Oremek GM, Passek K, Holzgreve F, Von Der Eltz V, Dröge J. Die Biomarker BNP und NT-proBNP. *Zentralblatt Für Arbeitsmedizin Arbeitsschutz Ergon*. März 2023;73(2):89–95.

54. Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, u. a. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart*. 15. Dezember 2012;98(24):1805–11.
55. Ford HJ, Brunetti C, Ferrari P, Meszaros G, Moles VM, Skaara H, u. a. Exploring the patient perspective in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. Oktober 2024;64(4):2401129.
56. Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin*. August 2016;34(3):363–74.
57. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, u. a. Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Mai 2006;173(9):1023–30.
58. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. *Eur Respir J*. Dezember 2007;30(6):1103–10.
59. Staal DP, Hendriks PM, Van Thor MCJ, Van De Groep LD, Van Den Toorn LM, Mulder BM, u. a. Inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evolution of prognosis over 10 years of new emerging therapies. *Pulm Circ*. Juli 2024;14(3):e12419.
60. Brookes JDL, Li C, Chung STW, Brookes EM, Williams ML, McNamara N, u. a. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg*. März 2022;11(2):68–81.
61. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An Evaluation of Long-term Survival From Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension From the REVEAL Registry. *Chest*. August 2012;142(2):448–56.
62. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Rouzic EML, u. a. Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. Oktober 2015;148(4):1043–54.
63. Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, u. a. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J*. Juni 2022;59(6):2102024.
64. Wijeratne DT, Lajkosz K, Brogly SB, Loughheed MD, Jiang L, Housin A, u. a. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Februar 2018;11(2):e003973.
65. Mueller-Mottet S, Stricker H, Domenighetti G, Azzola A, Geiser T, Schwerzmann M, u. a. Long-Term Data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry. *Respiration*. 2015;89(2):127–40.
66. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, u. a. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. September 2017;36(9):957–67.

67. Maron BA, Bortman G, De Marco T, Huston JH, Lang IM, Rosenkranz SH, u. a. Pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Eur Respir J.* Oktober 2024;64(4):2401344.
68. Singh N, Dorfmueller P, Shlobin OA, Ventetuolo CE. Group 3 Pulmonary Hypertension: From Bench to Bedside. *Circ Res.* 29. April 2022;130(9):1404–22.
69. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, u. a. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Oktober 2018;198(8):1000–11.
70. Sangani RA, Lui JK, Gillmeyer KR, Trojanowski MA, Bujor AM, LaValley MP, u. a. Clinical characteristics and outcomes in pulmonary manifestations of systemic sclerosis: Contribution from pulmonary hypertension and interstitial lung disease severity. *Pulm Circ.* Oktober 2022;12(4):e12117.
71. Shlobin OA, Adir Y, Barbera JA, Cottin V, Harari S, Jutant EM, u. a. Pulmonary hypertension associated with lung diseases. *Eur Respir J.* Oktober 2024;64(4):2401200.
72. Hemnes AR, Leopold JA, Radeva MK, Beck GJ, Abidov A, Aldred MA, u. a. Clinical Characteristics and Transplant-Free Survival Across the Spectrum of Pulmonary Vascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* August 2022;80(7):697–718.
73. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, u. a. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J.* August 2021;58(2):2100944.
74. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D, Benjamin N, Olsson KM, u. a. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD. *Chest.* August 2021;160(2):678–89.
75. Steger M, Canuet M, Enache I, Goetsch T, Labani A, Meyer L, u. a. Survival and response to pulmonary vasodilator therapies in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary vascular phenotype. *Respir Med.* April 2024;225:107585.
76. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, u. a. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med.* Oktober 2022;10(10):937–48.
77. Kovacs G, Moutchia J, Zeder K, Maron BA, Al-Naamani N, Ventetuolo C, u. a. Clinical Response to Pulmonary Arterial Hypertension Treatment Does Not Depend on Pulmonary Arterial Wedge Pressure: A Meta-Analysis Using Individual Participant Data from Randomized Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. September 2024;210(6):844–7.
78. Gerges C, Pistritto AM, Gerges M, Friewald R, Hartig V, Hofbauer TM, u. a. Left Ventricular Filling Pressure in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* Februar 2023;81(7):653–64.

79. Eckhardt CM, Balte PP, Barr RG, Bertoni AG, Bhatt SP, Cuttica M, u. a. Lung function impairment and risk of incident heart failure: the NHLBI Pooled Cohorts Study. *Eur Heart J.* 14. Juni 2022;43(23):2196–208.
80. Swinnen K, Verstraete K, Baratto C, Hardy L, De Vos M, Topalovic M, u. a. Machine learning to differentiate pulmonary hypertension due to left heart disease from pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res.* September 2023;9(5):00229–2023.
81. Rhodes CJ, Sweatt AJ, Maron BA. Harnessing Big Data to Advance Treatment and Understanding of Pulmonary Hypertension. *Circ Res.* 29. April 2022;130(9):1423–44.
82. Hemnes AR, Beck GJ, Newman JH, Abidov A, Aldred MA, Barnard J, u. a. PVDOMICS: A Multi-Center Study to Improve Understanding of Pulmonary Vascular Disease Through Phenomics. *Circ Res.* 27. Oktober 2017;121(10):1136–9.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde zum Teil folgendes Tool verwendet: ChatGPT (Ver. GPT-4), entwickelt v. OpenAI. Zeitraum: 2024/2025. Zugänglich unter: <https://chat.openai.com>.

Anhang

Paarweise Vergleiche der primären PH-Klassen (Kruskal-Wallis-Test):

Alter								
Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r	
Klasse 5-Klasse 1	94,14	45,64	2,06	0,039	0,587			
Klasse 5-Klasse n.d.	-103,68	60,34	-1,72	0,086	1,000			
Klasse 5-Klasse 4	146,55	47,07	3,11	0,002	0,028	157	0,2	
Klasse 5-Klasse 3	162,23	45,12	3,60	<,001	0,005	265	0,2	
Klasse 5-Klasse 2	231,09	46,13	5,01	<,001	0,000	194	0,4	
Klasse 1-Klasse n.d.	-9,54	45,64	-0,21	0,835	1,000			
Klasse 1-Klasse 4	-52,41	25,65	-2,04	0,041	0,615			
Klasse 1-Klasse 3	-68,09	21,86	-3,12	0,002	0,028	431	0,2	
Klasse 1-Klasse 2	-136,95	23,87	-5,74	<,001	0,000	360	0,3	
Klasse n.d.-Klasse 4	42,88	47,07	0,91	0,362	1,000			
Klasse n.d.-Klasse 3	58,55	45,12	1,30	0,194	1,000			
Klasse n.d.-Klasse 2	127,41	46,13	2,76	0,006	0,086			
Klasse 4-Klasse 3	15,68	24,70	0,64	0,526	1,000			
Klasse 4-Klasse 2	84,53	26,50	3,19	0,001	0,021	295	0,2	
Klasse 3-Klasse 2	68,86	22,85	3,01	0,003	0,039	403	0,2	

BMI								
Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r	
Klasse 5-Klasse 1	131,83	45,27	2,91	0,004	0,054			
Klasse 5-Klasse 3	156,46	44,76	3,50	<,001	0,007	263	0,2	
Klasse 5-Klasse 4	164,10	46,71	3,51	<,001	0,007	156	0,3	
Klasse 5-Klasse 2	203,15	45,80	4,44	<,001	0,000	191	0,3	
Klasse 5-Klasse n.d.	-262,63	59,83	-4,39	<,001	0,000	56	0,6	
Klasse 1-Klasse 3	-24,62	21,75	-1,13	0,258	1,000			
Klasse 1-Klasse 4	-32,27	25,52	-1,26	0,206	1,000			
Klasse 1-Klasse 2	-71,31	23,82	-2,99	0,003	0,041	356	0,2	
Klasse 1-Klasse n.d.	-130,79	45,27	-2,89	0,004	0,058			
Klasse 3-Klasse 4	-7,65	24,59	-0,31	0,756	1,000			
Klasse 3-Klasse 2	46,69	22,82	2,05	0,041	0,611			
Klasse 3-Klasse n.d.	-106,17	44,76	-2,37	0,018	0,265			
Klasse 4-Klasse 2	39,04	26,44	1,48	0,14	1,000			
Klasse 4-Klasse n.d.	-98,52	46,71	-2,11	0,035	0,524			
Klasse 2-Klasse n.d.	-59,48	45,80	-1,30	0,194	1,000			

Pack years								
Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r	

Klasse 2-Klasse 4	-1,61	9,29	-0,17	0,863	1,000
Klasse 2-Klasse n.d.	-7,71	13,33	-0,58	0,563	1,000
Klasse 2-Klasse 1	8,53	6,58	1,30	0,195	1,000
Klasse 2-Klasse 3	-11,23	6,26	-1,79	0,073	1,000
Klasse 2-Klasse 5	-23,46	13,33	-1,76	0,078	1,000
Klasse 4-Klasse n.d.	-6,10	14,60	-0,42	0,676	1,000
Klasse 4-Klasse 1	6,92	8,88	0,78	0,436	1,000
Klasse 4-Klasse 3	9,62	8,65	1,11	0,266	1,000
Klasse 4-Klasse 5	-21,85	14,60	-1,50	0,135	1,000
Klasse n.d.-Klasse 1	0,82	13,05	0,06	0,95	1,000
Klasse n.d.-Klasse 3	3,52	12,89	0,27	0,785	1,000
Klasse n.d.-Klasse 5	15,75	17,45	0,90	0,367	1,000
Klasse 1-Klasse 3	-2,70	5,64	-0,48	0,632	1,000
Klasse 1-Klasse 5	-14,93	13,05	-1,14	0,253	1,000
Klasse 3-Klasse 5	-12,23	12,89	-0,95	0,343	1,000

systol. Blutdruck

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse n.d.-Klasse 1	6,95	45,66	0,15	0,879	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 3	31,39	45,13	0,70	0,487	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 4	40,19	47,09	0,85	0,393	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 5	60,41	60,36	1,00	0,317	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 2	70,10	46,14	1,52	0,129	1,000		
Klasse 1-Klasse 3	-24,44	21,87	-1,12	0,264	1,000		
Klasse 1-Klasse 4	-33,24	25,66	-1,30	0,195	1,000		
Klasse 1-Klasse 5	-53,46	45,66	-1,17	0,242	1,000		
Klasse 1-Klasse 2	-63,16	23,88	-2,65	0,008	0,123		
Klasse 3-Klasse 4	-8,80	24,71	-0,36	0,722	1,000		
Klasse 3-Klasse 5	-29,02	45,13	-0,64	0,52	1,000		
Klasse 3-Klasse 2	38,71	22,86	1,69	0,09	1,000		
Klasse 4-Klasse 5	-20,22	47,09	-0,43	0,668	1,000		
Klasse 4-Klasse 2	29,91	26,51	1,13	0,259	1,000		
Klasse 5-Klasse 2	9,69	46,14	0,21	0,834	1,000		

diast. Blutdruck

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 2-Klasse n.d.	-28,38	46,13	-0,62	0,539	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	43,60	23,88	1,83	0,068	1,000		
Klasse 2-Klasse 5	-51,11	46,13	-1,11	0,268	1,000		
Klasse 2-Klasse 3	-95,11	22,86	-4,16	<,001	0,000	403	0,2
Klasse 2-Klasse 4	-118,18	26,50	-4,46	<,001	0,000	295	0,3
Klasse n.d.-Klasse 1	15,22	45,65	0,33	0,739	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 5	22,73	60,35	0,38	0,706	1,000		

Klasse n.d.-Klasse 3	66,74	45,13	1,48	0,139	1,000
Klasse n.d.-Klasse 4	89,81	47,08	1,91	0,056	0,847
Klasse 1-Klasse 5	-7,51	45,65	-0,16	0,869	1,000
Klasse 1-Klasse 3	-51,51	21,86	-2,36	0,018	0,277
Klasse 1-Klasse 4	-74,58	25,65	-2,91	0,004	0,055
Klasse 5-Klasse 3	44,00	45,13	0,98	0,329	1,000
Klasse 5-Klasse 4	67,07	47,08	1,43	0,154	1,000
Klasse 3-Klasse 4	-23,07	24,71	-0,93	0,35	1,000

mPAP

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse n.d.-Klasse 3	278,40	45,12	6,17	<,001	0,000	265	0,4
Klasse n.d.-Klasse 1	335,01	45,64	7,34	<,001	0,000	222	0,5
Klasse n.d.-Klasse 2	340,02	46,13	7,37	<,001	0,000	194	0,5
Klasse n.d.-Klasse 4	380,03	47,07	8,07	<,001	0,000	157	0,6
Klasse n.d.-Klasse 5	443,04	60,34	7,34	<,001	0,000	56	1,0
Klasse 3-Klasse 1	56,61	21,86	2,59	0,01	0,144		
Klasse 3-Klasse 2	61,63	22,85	2,70	0,007	0,105		
Klasse 3-Klasse 4	-101,63	24,70	-4,11	<,001	0,001	366	0,2
Klasse 3-Klasse 5	-164,64	45,12	-3,65	<,001	0,004	265	0,2
Klasse 1-Klasse 2	-5,01	23,87	-0,21	0,834	1,000		
Klasse 1-Klasse 4	-45,02	25,65	-1,76	0,079	1,000		
Klasse 1-Klasse 5	-108,03	45,64	-2,37	0,018	0,269		
Klasse 2-Klasse 4	-40,01	26,50	-1,51	0,131	1,000		
Klasse 2-Klasse 5	-103,01	46,13	-2,23	0,026	0,383		
Klasse 4-Klasse 5	-63,01	47,07	-1,34	0,181	1,000		

PAWP

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 4-Klasse 1	10,29	25,60	0,40	0,688	1,000		
Klasse 4-Klasse 3	29,21	24,72	1,18	0,237	1,000		
Klasse 4-Klasse 5	-91,77	46,74	-1,96	0,05	0,744		
Klasse 4-Klasse n.d.	-178,38	46,74	-3,82	<,001	0,002	154	0,3
Klasse 4-Klasse 2	398,93	26,43	15,09	<,001	0,000	292	0,9
Klasse 1-Klasse 3	-18,92	21,72	-0,87	0,384	1,000		
Klasse 1-Klasse 5	-81,48	45,22	-1,80	0,072	1,000		
Klasse 1-Klasse n.d.	-168,09	45,22	-3,72	<,001	0,003	222	0,2
Klasse 1-Klasse 2	-388,64	23,65	-16,43	<,001	0,000	360	0,9
Klasse 3-Klasse 5	-62,56	44,73	-1,40	0,162	1,000		
Klasse 3-Klasse n.d.	-149,17	44,73	-3,34	<,001	0,013	262	0,2
Klasse 3-Klasse 2	369,72	22,70	16,29	<,001	0,000	400	0,8
Klasse 5-Klasse n.d.	-86,61	59,79	-1,45	0,147	1,000		
Klasse 5-Klasse 2	307,16	45,70	6,72	<,001	0,000	194	0,5

Klasse n.d.-Klasse 2	220,55	45,70	4,83	<,001	0,000	194	0,3
----------------------	--------	-------	------	-------	-------	-----	-----

RAP

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 3-Klasse 1	5,11	21,79	0,24	0,814	1,000		
Klasse 3-Klasse 4	-23,39	24,60	-0,95	0,342	1,000		
Klasse 3-Klasse n.d.	-52,51	44,83	-1,17	0,242	1,000		
Klasse 3-Klasse 5	-121,86	44,83	-2,72	0,007	0,098		
Klasse 3-Klasse 2	255,54	22,77	11,23	<,001	0,000	399	0,6
Klasse 1-Klasse 4	-18,28	25,47	-0,72	0,473	1,000		
Klasse 1-Klasse n.d.	-47,39	45,31	-1,05	0,296	1,000		
Klasse 1-Klasse 5	-116,75	45,31	-2,58	0,01	0,150		
Klasse 1-Klasse 2	-250,43	23,70	-10,57	<,001	0,000	360	0,6
Klasse 4-Klasse n.d.	-29,12	46,73	-0,62	0,533	1,000		
Klasse 4-Klasse 5	-98,47	46,73	-2,11	0,035	0,527		
Klasse 4-Klasse 2	232,15	26,31	8,82	<,001	0,000	295	0,5
Klasse n.d.-Klasse 5	69,36	59,91	1,16	0,247	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 2	203,03	45,79	4,43	<,001	0,000	194	0,3
Klasse 5-Klasse 2	133,68	45,79	2,92	0,004	0,053		

PVR

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse n.d.-Klasse 2	243,81	45,76	5,33	<,001	0,000	193	0,4
Klasse n.d.-Klasse 3	363,64	44,77	8,12	<,001	0,000	262	0,5
Klasse n.d.-Klasse 1	417,06	45,26	9,22	<,001	0,000	222	0,6
Klasse n.d.-Klasse 5	435,75	59,83	7,28	<,001	0,000	56	1,0
Klasse n.d.-Klasse 4	471,04	46,77	10,07	<,001	0,000	154	0,8
Klasse 2-Klasse 3	-119,83	22,76	-5,27	<,001	0,000	399	0,3
Klasse 2-Klasse 1	173,24	23,71	7,31	<,001	0,000	359	0,4
Klasse 2-Klasse 5	-191,94	45,76	-4,20	<,001	0,000	193	0,3
Klasse 2-Klasse 4	-227,23	26,49	-8,58	<,001	0,000	291	0,5
Klasse 3-Klasse 1	53,41	21,74	2,46	0,014	0,210		
Klasse 3-Klasse 5	-72,11	44,77	-1,61	0,107	1,000		
Klasse 3-Klasse 4	-107,40	24,74	-4,34	<,001	0,000	360	0,2
Klasse 1-Klasse 5	-18,70	45,26	-0,41	0,68	1,000		
Klasse 1-Klasse 4	-53,99	25,61	-2,11	0,035	0,526		
Klasse 5-Klasse 4	35,29	46,77	0,76	0,451	1,000		

CI

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 4-Klasse 2	44,29	26,51	1,67	0,095	1,000		
Klasse 4-Klasse 1	64,43	25,63	2,51	0,012	0,179		
Klasse 4-Klasse 3	69,95	24,68	2,83	0,005	0,069		

Klasse 4-Klasse 5	-145,59	47,03	-3,10	0,002	0,029		
Klasse 4-Klasse n.d.	-282,80	47,03	-6,01	<,001	0,000	157	0,5
Klasse 2-Klasse 1	20,14	23,89	0,84	0,399	1,000		
Klasse 2-Klasse 3	-25,67	22,87	-1,12	0,262	1,000		
Klasse 2-Klasse 5	-101,30	46,11	-2,20	0,028	0,420		
Klasse 2-Klasse n.d.	-238,52	46,11	-5,17	<,001	0,000	193	0,4
Klasse 1-Klasse 3	-5,53	21,84	-0,25	0,8	1,000		
Klasse 1-Klasse 5	-81,16	45,61	-1,78	0,075	1,000		
Klasse 1-Klasse n.d.	-218,38	45,61	-4,79	<,001	0,000	222	0,3
Klasse 3-Klasse 5	-75,63	45,08	-1,68	0,093	1,000		
Klasse 3-Klasse n.d.	-212,85	45,08	-4,72	<,001	0,000	265	0,3
Klasse 5-Klasse n.d.	-137,21	60,29	-2,28	0,023	0,343		

art. pO₂

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 4-Klasse 5	-5,12	47,03	-0,11	0,913	1,000		
Klasse 4-Klasse 3	54,94	24,70	2,22	0,026	0,392		
Klasse 4-Klasse 1	75,58	25,63	2,95	0,003	0,048	323	0,2
Klasse 4-Klasse 2	135,68	26,48	5,12	<,001	0,000	295	0,3
Klasse 4-Klasse n.d.	-160,19	47,03	-3,41	<,001	0,010	157	0,3
Klasse 5-Klasse 3	49,82	45,09	1,11	0,269	1,000		
Klasse 5-Klasse 1	70,45	45,61	1,55	0,122	1,000		
Klasse 5-Klasse 2	130,55	46,09	2,83	0,005	0,069		
Klasse 5-Klasse n.d.	-155,07	60,29	-2,57	0,01	0,152		
Klasse 3-Klasse 1	20,63	21,86	0,94	0,345	1,000		
Klasse 3-Klasse 2	80,73	22,85	3,53	<,001	0,006	402	0,2
Klasse 3-Klasse n.d.	-105,25	45,09	-2,33	0,02	0,294		
Klasse 1-Klasse 2	-60,10	23,85	-2,52	0,012	0,176		
Klasse 1-Klasse n.d.	-84,62	45,61	-1,86	0,064	0,953		
Klasse 2-Klasse n.d.	-24,52	46,09	-0,53	0,595	1,000		

art. pCO₂

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 5-Klasse 4	6,47	47,03	0,14	0,891	1,000		
Klasse 5-Klasse 1	49,08	45,61	1,08	0,282	1,000		
Klasse 5-Klasse 2	118,95	46,09	2,58	0,01	0,148		
Klasse 5-Klasse n.d.	-142,88	60,29	-2,37	0,018	0,267		
Klasse 5-Klasse 3	210,13	45,09	4,66	<,001	0,000	264	0,3
Klasse 4-Klasse 1	42,61	25,63	1,66	0,096	1,000		
Klasse 4-Klasse 2	112,48	26,48	4,25	<,001	0,000	295	0,2
Klasse 4-Klasse n.d.	-136,40	47,03	-2,90	0,004	0,056		
Klasse 4-Klasse 3	203,66	24,70	8,25	<,001	0,000	365	0,4
Klasse 1-Klasse 2	-69,87	23,85	-2,93	0,003	0,051		

Klasse 1-Klasse n.d.	-93,80	45,61	-2,06	0,04	0,596		
Klasse 1-Klasse 3	-161,06	21,86	-7,37	<,001	0,000	430	0,4
Klasse 2-Klasse n.d.	-23,93	46,09	-0,52	0,604	1,000		
Klasse 2-Klasse 3	-91,19	22,85	-3,99	<,001	0,001	402	0,2
Klasse n.d.-Klasse 3	67,26	45,09	1,49	0,136	1,000		

Herzfrequenz

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 2-Klasse 4	-19,87	26,51	-0,75	0,453	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	31,08	23,88	1,30	0,193	1,000		
Klasse 2-Klasse 3	-74,67	22,86	-3,27	0,001	0,016	403	0,2
Klasse 2-Klasse n.d.	-105,10	46,14	-2,28	0,023	0,341		
Klasse 2-Klasse 5	-158,83	46,14	-3,44	<,001	0,009	194	0,2
Klasse 4-Klasse 1	11,21	25,66	0,44	0,662	1,000		
Klasse 4-Klasse 3	54,80	24,71	2,22	0,027	0,399		
Klasse 4-Klasse n.d.	-85,23	47,08	-1,81	0,07	1,000		
Klasse 4-Klasse 5	-138,97	47,08	-2,95	0,003	0,047	157	0,2
Klasse 1-Klasse 3	-43,59	21,86	-1,99	0,046	0,693		
Klasse 1-Klasse n.d.	-74,03	45,65	-1,62	0,105	1,000		
Klasse 1-Klasse 5	-127,76	45,65	-2,80	0,005	0,077		
Klasse 3-Klasse n.d.	-30,44	45,13	-0,67	0,5	1,000		
Klasse 3-Klasse 5	-84,17	45,13	-1,87	0,062	0,932		
Klasse n.d.-Klasse 5	53,73	60,35	0,89	0,373	1,000		

FVC

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 5-Klasse 3	1,88	44,70	0,04	0,967	1,000		
Klasse 5-Klasse 2	64,73	45,68	1,42	0,156	1,000		
Klasse 5-Klasse n.d.	-97,41	58,34	-1,67	0,095	1,000		
Klasse 5-Klasse 1	162,10	45,27	3,58	<,001	0,005	204	0,3
Klasse 5-Klasse 4	185,75	46,58	3,99	<,001	0,001	146	0,3
Klasse 3-Klasse 2	62,86	22,09	2,85	0,004	0,067		
Klasse 3-Klasse n.d.	-95,54	42,49	-2,25	0,025	0,368		
Klasse 3-Klasse 1	160,22	21,24	7,55	<,001	0,000	404	0,4
Klasse 3-Klasse 4	-183,87	23,90	-7,69	<,001	0,000	346	0,4
Klasse 2-Klasse n.d.	-32,68	43,52	-0,75	0,453	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	97,37	23,22	4,19	<,001	0,000	335	0,2
Klasse 2-Klasse 4	-121,02	25,69	-4,71	<,001	0,000	277	0,3
Klasse n.d.-Klasse 1	64,68	43,09	1,50	0,133	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 4	88,34	44,47	1,99	0,047	0,704		
Klasse 1-Klasse 4	-23,65	24,95	-0,95	0,343	1,000		

FEV1

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 3-Klasse 5	-27,71	44,75	-0,62	0,536	1,000		
Klasse 3-Klasse 2	105,30	22,10	4,76	<,001	0,000	382	0,2
Klasse 3-Klasse n.d.	-176,27	42,54	-4,14	<,001	0,001	254	0,3
Klasse 3-Klasse 1	199,07	21,24	9,37	<,001	0,000	405	0,5
Klasse 3-Klasse 4	-205,09	23,92	-8,58	<,001	0,000	347	0,5
Klasse 5-Klasse 2	77,59	45,74	1,70	0,09	1,000		
Klasse 5-Klasse n.d.	-148,56	58,42	-2,54	0,011	0,165		
Klasse 5-Klasse 1	171,36	45,33	3,78	<,001	0,002	204	0,3
Klasse 5-Klasse 4	177,38	46,65	3,80	<,001	0,002	146	0,3
Klasse 2-Klasse n.d.	-70,97	43,58	-1,63	0,103	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	93,77	23,26	4,03	<,001	0,001	332	0,2
Klasse 2-Klasse 4	-99,79	25,72	-3,88	<,001	0,002	277	0,2
Klasse n.d.-Klasse 1	22,80	43,15	0,53	0,597	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 4	28,82	44,53	0,65	0,518	1,000		
Klasse 1-Klasse 4	-6,01	24,99	-0,24	0,81	1,000		

FEV1/FVC

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 3-Klasse 5	-58,34	44,64	-1,31	0,191	1,000		
Klasse 3-Klasse 2	70,88	22,06	3,21	0,001	0,020	381	0,2
Klasse 3-Klasse 4	-85,23	23,87	-3,57	<,001	0,005	346	0,2
Klasse 3-Klasse 1	130,78	21,24	6,16	<,001	0,000	403	0,3
Klasse 3-Klasse n.d.	-164,43	42,43	-3,88	<,001	0,002	253	0,2
Klasse 5-Klasse 2	12,54	45,62	0,28	0,783	1,000		
Klasse 5-Klasse 4	26,89	46,52	0,58	0,563	1,000		
Klasse 5-Klasse 1	72,43	45,23	1,60	0,109	1,000		
Klasse 5-Klasse n.d.	-106,09	58,26	-1,82	0,069	1,000		
Klasse 2-Klasse 4	-14,35	25,65	-0,56	0,576	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	59,89	23,22	2,58	0,01	0,149		
Klasse 2-Klasse n.d.	-93,55	43,46	-2,15	0,031	0,470		
Klasse 4-Klasse 1	45,54	24,95	1,83	0,068	1,000		
Klasse 4-Klasse n.d.	-79,20	44,41	-1,78	0,074	1,000		
Klasse 1-Klasse n.d.	-33,66	43,05	-0,78	0,434	1,000		

TLC

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 5-Klasse 2	34,68	44,92	0,77	0,44	1,000		
Klasse 5-Klasse 3	57,20	44,09	1,30	0,194	1,000		
Klasse 5-Klasse n.d.	-62,46	55,90	-1,12	0,264	1,000		
Klasse 5-Klasse 1	77,50	44,51	1,74	0,082	1,000		
Klasse 5-Klasse 4	104,97	45,68	2,30	0,022	0,324		

Klasse 2-Klasse 3	-22,52	21,13	-1,07	0,286	1,000		
Klasse 2-Klasse n.d.	-27,78	40,33	-0,69	0,491	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	42,82	21,99	1,95	0,051	0,772		
Klasse 2-Klasse 4	-70,29	24,28	-2,90	0,004	0,057		
Klasse 3-Klasse n.d.	-5,25	39,41	-0,13	0,894	1,000		
Klasse 3-Klasse 1	20,30	20,25	1,00	0,316	1,000		
Klasse 3-Klasse 4	-47,76	22,71	-2,10	0,035	0,532		
Klasse n.d.-Klasse 1	15,05	39,88	0,38	0,706	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 4	42,51	41,19	1,03	0,302	1,000		
Klasse 1-Klasse 4	-27,46	23,52	-1,17	0,243	1,000		

DLCOcSB

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 3-Klasse 5	-30,37	42,51	-0,71	0,475	1,000		
Klasse 3-Klasse 1	96,60	19,17	5,04	<,001	0,000	322	0,3
Klasse 3-Klasse 4	-145,96	21,45	-6,81	<,001	0,000	274	0,4
Klasse 3-Klasse 2	167,20	20,03	8,35	<,001	0,000	300	0,5
Klasse 3-Klasse n.d.	-211,54	37,40	-5,66	<,001	0,000	196	0,4
Klasse 5-Klasse 1	66,23	42,81	1,55	0,122	1,000		
Klasse 5-Klasse 4	115,59	43,87	2,64	0,008	0,126		
Klasse 5-Klasse 2	136,83	43,20	3,17	0,002	0,023	146	0,3
Klasse 5-Klasse n.d.	-181,17	53,51	-3,39	<,001	0,011	42	0,5
Klasse 1-Klasse 4	-49,36	22,03	-2,24	0,025	0,375		
Klasse 1-Klasse 2	-70,60	20,65	-3,42	<,001	0,009	278	0,2
Klasse 1-Klasse n.d.	-114,94	37,73	-3,05	0,002	0,035	174	0,2
Klasse 4-Klasse 2	21,24	22,78	0,93	0,351	1,000		
Klasse 4-Klasse n.d.	-65,58	38,94	-1,68	0,092	1,000		
Klasse 2-Klasse n.d.	-44,34	38,17	-1,16	0,245	1,000		

DLCOcVA

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 3-Klasse 5	-12,27	41,74	-0,29	0,769	1,000		
Klasse 3-Klasse 1	51,62	19,25	2,68	0,007	0,110		
Klasse 3-Klasse 4	-92,61	21,48	-4,31	<,001	0,000	277	0,3
Klasse 3-Klasse 2	158,59	20,12	7,88	<,001	0,000	302	0,5
Klasse 3-Klasse n.d.	-192,94	37,62	-5,13	<,001	0,000	198	0,4
Klasse 5-Klasse 1	39,35	42,07	0,94	0,35	1,000		
Klasse 5-Klasse 4	80,34	43,14	1,86	0,063	0,938		
Klasse 5-Klasse 2	146,32	42,48	3,45	<,001	0,009	147	0,3
Klasse 5-Klasse n.d.	-180,67	53,05	-3,41	<,001	0,010	43	0,5
Klasse 1-Klasse 4	-40,99	22,11	-1,85	0,064	0,956		
Klasse 1-Klasse 2	-106,97	20,79	-5,15	<,001	0,000	278	0,3
Klasse 1-Klasse n.d.	-141,32	37,98	-3,72	<,001	0,003	174	0,3

Klasse 4-Klasse 2	65,98	22,87	2,89	0,004	0,059		
Klasse 4-Klasse n.d.	-100,33	39,16	-2,56	0,01	0,156		
Klasse 2-Klasse n.d.	-34,35	38,43	-0,89	0,371	1,000		

IVSd

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse n.d.-Klasse 1	13,05	33,18	0,39	0,694	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 4	26,90	33,43	0,81	0,421	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 3	36,63	32,43	1,13	0,259	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 2	42,14	33,13	1,27	0,203	1,000		
Klasse n.d.-Klasse 5	74,99	45,02	1,67	0,096	1,000		
Klasse 1-Klasse 4	-13,85	18,35	-0,76	0,45	1,000		
Klasse 1-Klasse 3	-23,58	16,48	-1,43	0,152	1,000		
Klasse 1-Klasse 2	-29,09	17,81	-1,63	0,102	1,000		
Klasse 1-Klasse 5	-61,94	35,30	-1,76	0,079	1,000		
Klasse 4-Klasse 3	9,73	16,96	0,57	0,566	1,000		
Klasse 4-Klasse 2	15,24	18,25	0,84	0,404	1,000		
Klasse 4-Klasse 5	-48,09	35,52	-1,35	0,176	1,000		
Klasse 3-Klasse 2	5,51	16,37	0,34	0,736	1,000		
Klasse 3-Klasse 5	-38,36	34,59	-1,11	0,267	1,000		
Klasse 2-Klasse 5	-32,85	35,25	-0,93	0,351	1,000		

LVEDD

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 4-Klasse 3	0,35	16,97	0,02	0,984	1,000		
Klasse 4-Klasse 5	-3,66	35,33	-0,10	0,917	1,000		
Klasse 4-Klasse 1	7,67	18,20	0,42	0,673	1,000		
Klasse 4-Klasse 2	53,27	18,20	2,93	0,003	0,051		
Klasse 4-Klasse n.d.	-60,43	33,24	-1,82	0,069	1,000		
Klasse 3-Klasse 5	-3,31	34,45	-0,10	0,923	1,000		
Klasse 3-Klasse 1	7,32	16,44	0,45	0,656	1,000		
Klasse 3-Klasse 2	52,92	16,44	3,22	0,001	0,019	212	0,2
Klasse 3-Klasse n.d.	-60,08	32,31	-1,86	0,063	0,944		
Klasse 5-Klasse 1	4,01	35,08	0,11	0,909	1,000		
Klasse 5-Klasse 2	49,61	35,08	1,41	0,157	1,000		
Klasse 5-Klasse n.d.	-56,77	44,77	-1,27	0,205	1,000		
Klasse 1-Klasse 2	-45,60	17,71	-2,58	0,01	0,150		
Klasse 1-Klasse n.d.	-52,76	32,97	-1,60	0,11	1,000		
Klasse 2-Klasse n.d.	-7,16	32,97	-0,22	0,828	1,000		

LVPWd

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 4-Klasse 1	6,51	18,09	0,36	0,719	1,000		

Klasse 4-Klasse 2	58,38	18,04	3,24	0,001	0,018	89	0,3
Klasse 4-Klasse 5	-60,02	35,00	-1,72	0,086	1,000		
Klasse 4-Klasse 3	61,92	16,73	3,70	<,001	0,003	205	0,3
Klasse 4-Klasse n.d.	-70,12	32,92	-2,13	0,033	0,498		
Klasse 1-Klasse 2	-51,87	17,71	-2,93	0,003	0,051		
Klasse 1-Klasse 5	-53,51	34,83	-1,54	0,124	1,000		
Klasse 1-Klasse 3	-55,42	16,38	-3,38	<,001	0,011	211	0,2
Klasse 1-Klasse n.d.	-63,62	32,75	-1,94	0,052	0,781		
Klasse 2-Klasse 5	-1,64	34,80	-0,05	0,962	1,000		
Klasse 2-Klasse 3	-3,54	16,33	-0,22	0,828	1,000		
Klasse 2-Klasse n.d.	-11,74	32,72	-0,36	0,72	1,000		
Klasse 5-Klasse 3	1,90	34,15	0,06	0,956	1,000		
Klasse 5-Klasse n.d.	-10,10	44,38	-0,23	0,82	1,000		
Klasse 3-Klasse n.d.	-8,20	32,02	-0,26	0,798	1,000		

EF-biplan

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 2-Klasse 3	-1,86	8,44	-0,22	0,826	1,000		
Klasse 2-Klasse 4	-7,53	9,36	-0,80	0,421	1,000		
Klasse 2-Klasse 5	-8,15	17,97	-0,45	0,65	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	18,57	9,46	1,96	0,05	0,746		
Klasse 2-Klasse n.d.	-18,65	21,45	-0,87	0,385	1,000		
Klasse 3-Klasse 4	-5,67	7,88	-0,72	0,471	1,000		
Klasse 3-Klasse 5	-6,29	17,24	-0,37	0,715	1,000		
Klasse 3-Klasse 1	16,72	8,00	2,09	0,037	0,550		
Klasse 3-Klasse n.d.	-16,79	20,84	-0,81	0,42	1,000		
Klasse 4-Klasse 5	-0,62	17,71	-0,04	0,972	1,000		
Klasse 4-Klasse 1	11,04	8,96	1,23	0,218	1,000		
Klasse 4-Klasse n.d.	-11,12	21,23	-0,52	0,6	1,000		
Klasse 5-Klasse 1	10,43	17,76	0,59	0,557	1,000		
Klasse 5-Klasse n.d.	-10,50	26,19	-0,40	0,688	1,000		
Klasse 1-Klasse n.d.	-0,08	21,28	0,00	0,997	1,000		

LA-parasternal

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 5-Klasse 4	22,64	35,21	0,64	0,52	1,000		
Klasse 5-Klasse 1	44,57	35,08	1,27	0,204	1,000		
Klasse 5-Klasse 3	53,25	34,47	1,55	0,122	1,000		
Klasse 5-Klasse n.d.	-130,21	45,51	-2,86	0,004	0,063		
Klasse 5-Klasse 2	163,17	35,35	4,62	<,001	0,000	98	0,5
Klasse 4-Klasse 1	21,93	18,11	1,21	0,226	1,000		
Klasse 4-Klasse 3	30,61	16,90	1,81	0,07	1,000		
Klasse 4-Klasse n.d.	-107,57	34,18	-3,15	0,002	0,025	104	0,3

Klasse 4-Klasse 2	140,53	18,63	7,54	<,001	0,000	173	0,6
Klasse 1-Klasse 3	-8,68	16,63	-0,52	0,602	1,000		
Klasse 1-Klasse n.d.	-85,64	34,05	-2,52	0,012	0,178		
Klasse 1-Klasse 2	-118,60	18,39	-6,45	<,001	0,000	178	0,5
Klasse 3-Klasse n.d.	-76,96	33,42	-2,30	0,021	0,319		
Klasse 3-Klasse 2	109,92	17,20	6,39	<,001	0,000	212	0,4
Klasse n.d.-Klasse 2	32,96	34,32	0,96	0,337	1,000		

Echo E

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 4-Klasse 3	47,17	17,28	2,73	0,006	0,095		
Klasse 4-Klasse 1	47,34	18,58	2,55	0,011	0,163		
Klasse 4-Klasse 5	-57,90	35,74	-1,62	0,105	1,000		
Klasse 4-Klasse n.d.	-113,97	35,74	-3,19	0,001	0,021	97	0,3
Klasse 4-Klasse 2	200,12	18,93	10,57	<,001	0,000	171	0,8
Klasse 3-Klasse 1	0,17	16,59	0,01	0,992	1,000		
Klasse 3-Klasse 5	-10,73	34,74	-0,31	0,757	1,000		
Klasse 3-Klasse n.d.	-66,81	34,74	-1,92	0,054	0,817		
Klasse 3-Klasse 2	152,96	16,97	9,01	<,001	0,000	222	0,6
Klasse 1-Klasse 5	-10,56	35,41	-0,30	0,765	1,000		
Klasse 1-Klasse n.d.	-66,63	35,41	-1,88	0,06	0,898		
Klasse 1-Klasse 2	-152,79	18,30	-8,35	<,001	0,000	183	0,6
Klasse 5-Klasse n.d.	-56,07	46,75	-1,20	0,23	1,000		
Klasse 5-Klasse 2	142,22	35,59	4,00	<,001	0,001	102	0,4
Klasse n.d.-Klasse 2	86,15	35,59	2,42	0,015	0,232		

Echo A

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 2-Klasse 5	-16,03	31,58	-0,51	0,612	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	54,79	19,29	2,84	0,005	0,068		
Klasse 2-Klasse 4	-57,46	19,40	-2,96	0,003	0,046	117	0,3
Klasse 2-Klasse 3	-67,65	18,39	-3,68	<,001	0,004	153	0,3
Klasse 2-Klasse n.d.	-94,84	31,58	-3,00	0,003	0,040	51	0,4
Klasse 5-Klasse 1	38,76	29,34	1,32	0,187	1,000		
Klasse 5-Klasse 4	41,43	29,42	1,41	0,159	1,000		
Klasse 5-Klasse 3	51,62	28,76	1,80	0,073	1,000		
Klasse 5-Klasse n.d.	-78,81	38,55	-2,04	0,041	0,614		
Klasse 1-Klasse 4	-2,68	15,49	-0,17	0,863	1,000		
Klasse 1-Klasse 3	-12,86	14,21	-0,91	0,365	1,000		
Klasse 1-Klasse n.d.	-40,05	29,34	-1,37	0,172	1,000		
Klasse 4-Klasse 3	10,18	14,36	0,71	0,478	1,000		
Klasse 4-Klasse n.d.	-37,38	29,42	-1,27	0,204	1,000		
Klasse 3-Klasse n.d.	-27,19	28,76	-0,95	0,344	1,000		

Echo E/E'

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.- Fehler	Standard- teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 4-Klasse 5	-2,95	32,83	-0,09	0,928	1,000		
Klasse 4-Klasse 1	27,14	16,70	1,63	0,104	1,000		
Klasse 4-Klasse 3	33,99	15,18	2,24	0,025	0,377		
Klasse 4-Klasse n.d.	-71,40	32,83	-2,18	0,03	0,445		
Klasse 4-Klasse 2	120,44	16,70	7,21	<,001	0,000	134	0,6
Klasse 5-Klasse 1	24,19	32,64	0,74	0,459	1,000		
Klasse 5-Klasse 3	31,04	31,89	0,97	0,33	1,000		
Klasse 5-Klasse n.d.	-68,45	43,18	-1,59	0,113	1,000		
Klasse 5-Klasse 2	117,49	32,64	3,60	<,001	0,005	80	0,4
Klasse 1-Klasse 3	-6,85	14,76	-0,46	0,643	1,000		
Klasse 1-Klasse n.d.	-44,26	32,64	-1,36	0,175	1,000		
Klasse 1-Klasse 2	-93,29	16,32	-5,72	<,001	0,000	140	0,5
Klasse 3-Klasse n.d.	-37,41	31,89	-1,17	0,241	1,000		
Klasse 3-Klasse 2	86,45	14,76	5,86	<,001	0,000	180	0,4
Klasse n.d.-Klasse 2	49,04	32,64	1,50	0,133	1,000		

geschätzter sPAP

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.- Fehler	Standard- teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse n.d.-Klasse 2	149,90	35,59	4,21	<,001	0,000	106	0,4
Klasse n.d.-Klasse 3	151,28	34,76	4,35	<,001	0,000	150	0,4
Klasse n.d.-Klasse 1	154,21	35,34	4,36	<,001	0,000	116	0,4
Klasse n.d.-Klasse 5	189,42	48,40	3,91	<,001	0,001	28	0,7
Klasse n.d.-Klasse 4	190,13	35,71	5,33	<,001	0,000	102	0,5
Klasse 2-Klasse 3	-1,38	17,32	-0,08	0,937	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	4,31	18,46	0,23	0,815	1,000		
Klasse 2-Klasse 5	-39,52	37,87	-1,04	0,297	1,000		
Klasse 2-Klasse 4	-40,23	19,15	-2,10	0,036	0,535		
Klasse 3-Klasse 1	2,93	16,80	0,18	0,861	1,000		
Klasse 3-Klasse 5	-38,14	37,09	-1,03	0,304	1,000		
Klasse 3-Klasse 4	-38,86	17,56	-2,21	0,027	0,404		
Klasse 1-Klasse 5	-35,20	37,64	-0,94	0,35	1,000		
Klasse 1-Klasse 4	-35,92	18,68	-1,92	0,055	0,818		
Klasse 5-Klasse 4	0,72	37,98	0,02	0,985	1,000		

TAPSE

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.- Fehler	Standard- teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 5-Klasse 2	4,47	36,56	0,12	0,903	1,000		
Klasse 5-Klasse 3	23,91	35,80	0,67	0,504	1,000		
Klasse 5-Klasse 4	28,89	36,73	0,79	0,432	1,000		
Klasse 5-Klasse 1	43,03	36,46	1,18	0,238	1,000		

Klasse 5-Klasse n.d.	-150,57	47,39	-3,18	0,001	0,022	29	0,6
Klasse 2-Klasse 3	-19,44	17,16	-1,13	0,257	1,000		
Klasse 2-Klasse 4	-24,42	19,02	-1,28	0,199	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	38,56	18,51	2,08	0,037	0,558		
Klasse 2-Klasse n.d.	-146,10	35,49	-4,12	<,001	0,001	108	0,4
Klasse 3-Klasse 4	-4,98	17,51	-0,28	0,776	1,000		
Klasse 3-Klasse 1	19,12	16,95	1,13	0,259	1,000		
Klasse 3-Klasse n.d.	-126,66	34,70	-3,65	<,001	0,004	151	0,3
Klasse 4-Klasse 1	14,14	18,83	0,75	0,453	1,000		
Klasse 4-Klasse n.d.	-121,68	35,66	-3,41	<,001	0,010	102	0,3
Klasse 1-Klasse n.d.	-107,54	35,38	-3,04	0,002	0,036	112	0,3

Gehstrecke

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse 3-Klasse 5	-5,87	42,61	-0,14	0,89	1,000		
Klasse 3-Klasse 2	30,69	20,98	1,46	0,144	1,000		
Klasse 3-Klasse 4	-73,06	21,41	-3,41	<,001	0,010	297	0,2
Klasse 3-Klasse 1	94,05	19,07	4,93	<,001	0,000	348	0,3
Klasse 3-Klasse n.d.	-132,55	37,68	-3,52	<,001	0,007	215	0,2
Klasse 5-Klasse 2	24,82	43,89	0,57	0,572	1,000		
Klasse 5-Klasse 4	67,19	44,09	1,52	0,128	1,000		
Klasse 5-Klasse 1	88,18	43,00	2,05	0,04	0,605		
Klasse 5-Klasse n.d.	-126,68	53,90	-2,35	0,019	0,281		
Klasse 2-Klasse 4	-42,37	23,84	-1,78	0,075	1,000		
Klasse 2-Klasse 1	63,36	21,76	2,91	0,004	0,054		
Klasse 2-Klasse n.d.	-101,86	39,11	-2,60	0,009	0,138		
Klasse 4-Klasse 1	20,99	22,17	0,95	0,344	1,000		
Klasse 4-Klasse n.d.	-59,49	39,34	-1,51	0,13	1,000		
Klasse 1-Klasse n.d.	-38,50	38,12	-1,01	0,313	1,000		

NT-proBNP

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standard-teststatistik	Sig.	Anp. Sig.	n	r
Klasse n.d.-Klasse 3	97,25	43,29	2,25	0,025	0,370		
Klasse n.d.-Klasse 1	101,42	43,83	2,31	0,021	0,310		
Klasse n.d.-Klasse 4	124,14	45,32	2,74	0,006	0,092		
Klasse n.d.-Klasse 2	232,73	44,34	5,25	<,001	0,000	182	0,4
Klasse n.d.-Klasse 5	267,98	58,42	4,59	<,001	0,000	53	0,6
Klasse 3-Klasse 1	4,18	21,14	0,20	0,843	1,000		
Klasse 3-Klasse 4	-26,89	24,08	-1,12	0,264	1,000		
Klasse 3-Klasse 2	135,49	22,17	6,11	<,001	0,000	381	0,3
Klasse 3-Klasse 5	-170,73	44,03	-3,88	<,001	0,002	252	0,2
Klasse 1-Klasse 4	-22,72	25,04	-0,91	0,364	1,000		
Klasse 1-Klasse 2	-131,31	23,21	-5,66	<,001	0,000	338	0,3

Klasse 1-Klasse 5	-166,55	44,56	-3,74	<,001	0,003	209	0,3
Klasse 4-Klasse 2	108,60	25,91	4,19	<,001	0,000	274	0,3
Klasse 4-Klasse 5	-143,84	46,03	-3,13	0,002	0,027	145	0,3
Klasse 2-Klasse 5	-35,24	45,06	-0,78	0,434	1,000		

Anhang 1: Ergebnisse der Post-hoc Tests. Zur Berechnung der Effektstärken (r) wurde der Korrelationskoeffizient (r) von Pearson herangezogen [$r = |z| / \sqrt{n}$]. Anp. Sig., angepasste Signifikanz; r , Korrelationskoeffizient.

Paarweise Vergleiche der Häufigkeitsverteilung von Komorbiditäten in Cluster A/B zwischen den PH-Klassen (Chi-Quadrat-Test):

Komorbiditäten - Cluster - Paarvergleiche						
Sample 1-Sample 2	Wert	df	Asymp. Sig.	Bonferroni-Korrektur $p=0,003$	Effektstärke	
Klasse 1 - Klasse 2	29,70	1	<,001	sig.	0,29	
Klasse 1 - Klasse 3	0,60	1	0,44			
Klasse 1 - Klasse 4	4,55	1	0,033			
Klasse 1 - Klasse 5	0,04	1	0,841			
Klasse 1 - Klasse n.d.	2,45	1	0,117			
Klasse 2 - Klasse 3	40,43	1	<,001	sig.	0,32	
Klasse 2 - Klasse 4	48,18	1	<,001	sig.	0,40	
Klasse 2 - Klasse 5	10,79	1	0,001	sig.	0,24	
Klasse 2 - Klasse n.d.	1,90	1	0,169			
Klasse 3 - Klasse 4	2,36	1	0,124			
Klasse 3 - Klasse 5	0,03	1	0,864			
Klasse 3 - Klasse n.d.	3,85	1	0,05			
Klasse 4 - Klasse 5	0,97	1	0,324			
Klasse 4 - Klasse n.d.	7,36	1	0,007			
Klasse 5 - Klasse n.d.	1,81	1	0,179			

Anhang 2: Signifikante Unterschiede und Effektstärken. Vergleich der Cluster A/B zwischen den primären PH-Klassen.

Vergleich der Funktionsparameter zwischen Patient*innen mit versus ohne sekundärer PH-Klassifikation (Mann-Whitney-U-Test):

Gesamt PD vs SD

	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Sig. (2-seitig)	r
mPAP	45819,5	-1,01	0,312	
PAWP	28851	-7,662	<,001	0,27
PVR	41892,5	-2,382	0,017	0,09
CI	46408	-0,746	0,456	
DLCOcSB_soll	25177,5	-1,218	0,223	
DLCOcVA_soll	22667,5	-2,965	0,003	0,11
Geschätzter sPAP	15974	-0,116	0,908	
TAPSE	13446,5	-2,652	0,008	0,09
Gehstrecke	28915,5	-0,275	0,783	
NT-pro BNP	33950	-3,965	<,001	0,14

Klasse 1 PD vs SD

	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Sig. (2-seitig)	r
mPAP	1335,5	-1,702	0,089	
PAWP	1255	-2,048	0,041	0,15
PVR	1376	-1,531	0,126	
CI	1655	-0,357	0,721	
DLCOcSB_soll	733,5	-1,049	0,294	
DLCOcVA_soll	669	-1,48	0,139	
Geschätzter sPAP	445,5	-0,108	0,914	
TAPSE	419,5	-0,184	0,854	
Gehstrecke	1057,5	-0,452	0,651	
NT-pro BNP	1440,5	-0,538	0,591	

Klasse 2 PD vs SD

	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Sig. (2-seitig)	r
mPAP	2141	-3,36	<,001	0,26
PAWP	2515,5	-2,096	0,036	0,16
PVR	2786	-1,082	0,279	
CI	2321	-2,669	0,008	0,21
DLCOcSB_soll	1303	-2,895	0,004	0,22
DLCOcVA_soll	1817	-0,343	0,732	
Geschätzter sPAP	850	-1,061	0,289	
TAPSE	738	-2,276	0,023	0,18
Gehstrecke	1509,5	-0,099	0,921	
NT-pro BNP	1818,5	-3,616	<,001	0,28

Klasse 3 PD vs SD

	Mann-Whitney-U-Test	Z- Wert	Asymp. Sig. (2-seitig)	r
mPAP	3253	-0,075	0,94	
PAWP	2240	-2,799	0,005	0,18
PVR	3099,5	-0,372	0,71	
CI	2732	-1,519	0,129	
DLCOcSB_soll	1215	-2,479	0,013	0,16

DLCOcVA_soll	1234,5	-2,468	0,014	0,16
Geschätzter sPAP	1126,5	-0,694	0,487	
TAPSE	1033	-1,053	0,292	
Gehstrecke	2009	-0,472	0,637	
NT-pro BNP	2953,5	-0,204	0,838	

Klasse 4 PD vs SD

	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Asymp. Sig. (2-seitig)	r
mPAP	1258,5	-0,009	0,993	
PAWP	791,5	-2,7	0,007	0,24
PVR	1153	-0,441	0,659	
CI	1072	-1,138	0,255	
DLCOcSB_soll	736,5	-0,943	0,345	
DLCOcVA_soll	775,5	-0,7	0,484	
Geschätzter sPAP	551	-0,186	0,852	
TAPSE	593	-0,021	0,983	
Gehstrecke	827,5	-0,069	0,945	
NT-pro BNP	881,5	-1,028	0,304	

Klasse 5 PD vs SD

	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Exakte Sig. (2-seitig)	r
mPAP	92	-0,071	0,954	
PAWP	71,5	-1,04	0,309	
PVR	90	-0,165	0,89	
CI	76	-0,823	0,43	
DLCOcSB_soll	19	-0,415	0,738	
DLCOcVA_soll	29	-0,1	0,961	
Geschätzter sPAP	18	-0,293	0,805	
TAPSE	23,5	-0,065	0,971	
Gehstrecke	38,5	-0,296	0,789	
NT-pro BNP	38	-2,214	0,026	-0,42

Klasse n.d. PD vs SD

	Mann-Whitney-U-Test	Z-Wert	Exakte Sig. (2-seitig)	r
mPAP	48,5	-1,928	0,059	
PAWP	42	-2,16	0,03	-0,41
PVR	63,5	-1,082	0,29	
CI	76	-0,467	0,664	
DLCOcSB_soll	34	-1,334	0,193	
DLCOcVA_soll	49	-0,333	0,76	
Geschätzter sPAP	17,5	-0,589	0,594	
TAPSE	4,5	-2,299	0,018	-0,43
Gehstrecke	41	-1,573	0,121	
NT-pro BNP	45	-1,646	0,106	

Anhang 3: Signifikante Unterschiede der Funktionsparameter zwischen Patient*innen mit versus ohne sekundärer PH-Klassifikation. Zur Berechnung der Effektstärken (r) wurde der Korrelationskoeffizient (r) von Pearson herangezogen [$r = |z| / \sqrt{n}$].

Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten in Cluster A/B innerhalb der PH-Klassen zwischen Patient*innen mit versus ohne sekundärer PH-Klassifikation (Chi-Quadrat-Test):

Komorbiditäten: PD vs SD				
Sample 1-Sample 2	Wert	Asymp. Sig.	Exakte Sig.	Effektstärke (Cramer-V)
PD vs SD (gesamt)	44,919	<,001	<,001	0,24
PD vs SD (Klasse 1)	0,021	0,884	1,000	
PD vs SD (Klasse 2)	23,506	<,001	<,001	0,38
PD vs SD (Klasse 3)	4,728	0,03	0,036	0,14
PD vs SD (Klasse 4)	18,936	<,001	<,001	0,38
PD vs SD (Klasse 5)	0,48	0,488	0,700	
PD vs SD (Klasse n.d.)	0,033	0,856	1,000	

Anhang 4: Signifikante Unterschiede der Häufigkeit an Komorbiditäten zwischen Patient*innen mit versus ohne sekundärer PH-Klassifikation.

Gruppenvergleiche zwischen den primären PH-Gruppen hinsichtlich der Überlebenszeit im gesamten Beobachtungszeitraum (Log-Rank-Test):

Log-Rank-Test Gruppenvergleiche		
Sample 1-Sample 2	p-Wert	Bonferroni-Korrektur (p=0,05/15=0,003)
Klasse 1 - Klasse 2	0,091	n.s.
Klasse 1 - Klasse 3	0,002	sig.
Klasse 1 - Klasse 4	0,095	n.s.
Klasse 1 - Klasse 5	0,01	n.s.
Klasse 1 - Klasse n.d.	0,067	n.s.
Klasse 2 - Klasse 3	0,261	n.s.
Klasse 2 - Klasse 4	0,003	sig.
Klasse 2 - Klasse 5	0,162	n.s.
Klasse 2 - Klasse n.d.	0,013	n.s.
Klasse 3 - Klasse 4	<,001	sig.
Klasse 3 - Klasse 5	0,435	n.s.
Klasse 3 - Klasse n.d.	0,002	sig.
Klasse 4 - Klasse 5	0,001	sig.
Klasse 4 - Klasse n.d.	0,42	n.s.
Klasse 5 - Klasse n.d.	0,002	sig.

Anhang 5: Ergebnisse des Log-Rank-Tests. Dargestellt sind die p-Werte sowie das angepasste Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur. n.s., nicht signifikant; sig., signifikant.

Vergleich der Anzahl an Komorbiditäten hinsichtlich der Überlebenszeit für die einzelnen PH-Klassen (Log-Rank-Test):

Log-Rank - Cluster	p-Wert
Klasse 1 - Cluster A/B	0,020
Klasse 2 - Cluster A/B	0,028
Klasse 3 - Cluster A/B	0,144
Klasse 4 - Cluster A/B	0,839
Klasse 5 - Cluster A/B	0,855
Klasse n.d. - Cluster A/B	0,993
Gesamtkollektiv - Cluster A/B	<,001

Anhang 6: Ergebnisse des Log-Rank-Tests. Dargestellt sind die p-Werte des Vergleichs der beiden Cluster A und B je PH-Klasse. Cluster A, ≤ 1 Komorbiditäten; Cluster B, ≥ 2 Komorbiditäten.