

Forschung in Österreich – das Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung

Eine Zwischenbilanz

Research in Austria – the Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research Interim Results

Autoren

G. Kovacs^{1,2}, D. Kleinschek¹, G. Kwapiszewska¹, Z. Bálint¹, H. Olschewski^{1,2}, A. Olschewski¹

Institute

¹ Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung
² Medizinische Universität Graz, Pneumologie

eingereicht 16.2.2016
akzeptiert 10.3.2016

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-104767>
 Pneumologie 2016; 70: 331–335
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

PD Dr. Gabor Kovacs
 Ludwig Boltzmann Institut
 Stiftungstalstraße 24
 8010 Graz
 Gabor.Kovacs@klinikum-graz.at

Zusammenfassung



Das im Jahr 2010 gegründete Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung vereinigt Grundlagen- und klinische Forschung im Bereich der chronischen Lungengefäßerkrankungen. Das Institut erforscht die Pathomechanismen von pulmonal vaskulärem Remodelling, beschäftigt sich mit der technischen Entwicklung nicht invasiver diagnostischer Verfahren für pulmonale Hypertonie und führt klinische Studien zur Früherkennung und nicht invasiven Erkennung von Lungengefäßerkrankungen durch. Eine wichtige Tätigkeit des Institutes ist die enge Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen sowie mit den PatientInnen selbst. Das Institut setzt sich das Ziel, durch seine Forschungstätigkeit und die Entwicklung besserer diagnostischer Methoden und Therapiemöglichkeiten in der Verbesserung der Prognose von PatientInnen mit Lungenerkrankungen beizutragen. In dieser Überblicksarbeit werden die wichtigsten Ergebnisse der letzten sechs Jahre zusammengefasst.

Das Ludwig Boltzmann Institut (LBI) für Lungengefäßforschung wurde im Juni 2010 gegründet und vereint Grundlagenforscher, Kliniker und Firmenpartner im Bereich der chronischen Lungengefäßerkrankungen unter einem Dach. In den letzten Jahren entwickelte sich das Institut zu einer der erfolgreichsten medizinischen Forschungsstätten Österreichs. Der Träger des Instituts ist die Ludwig Boltzmann Gesellschaft. Die aktuellen Partner des Institutes sind die Medizinische Universität Graz sowie Bayer HealthCare. Im Fokus des Interesses des Institutes stehen verschiedene Formen der pulmonalen Hypertonie (PH), insbesondere die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) und die PH bei Lungenerkrankungen. Dieser Bereich der Medizin erlebte in den letzten 20 Jahren eine besondere Entwicklung. Ende der 1990er Jahre waren die Mechanismen der Erkran-

Abstract



The Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research was founded in 2010 and performs basic and clinical research on the field of chronic pulmonary vascular diseases. The major projects of the institute focus on the investigation of the pathomechanisms of pulmonary vascular remodeling, the development of novel non-invasive diagnostic techniques of pulmonary hypertension and the early detection of pulmonary vascular diseases. The institute closely cooperates with patient organizations and aims to contribute to the development of improved diagnostic and therapeutic approaches for patients with pulmonary vascular diseases. In this short overview the most important results of the first six years of the institute will be summarized.

kung wenig bekannt und es stand lediglich ein Medikament für eine gezielte Therapie der idiopathischen PAH zur Verfügung. Heute ist die Zahl dieser Medikamente bereits auf über 10 angestiegen [1]. Die Entwicklung lässt sich nicht nur an der Quantität, sondern auch an der Qualität messen. Heute haben die Patienten mit PAH eine signifikant bessere Prognose und Aussicht auf eine deutlich bessere Lebensqualität als vor 20 Jahren [1]. Trotz dieser Entwicklung ist die Erkrankung noch immer nicht heilbar und ihre Pathomechanismen sind nicht vollständig geklärt. Deswegen bleibt die Forschung in diesem Gebiet nach wie vor von großer Wichtigkeit. Im Gegensatz zur PAH, welche eine seltene Erkrankung ist, betrifft die pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen eine große Zahl von Patienten (insbesondere solche mit COPD und verschiedenen Arten von

Lungenfibrose). Für diese Formen der pulmonalen Hypertonie steht bis jetzt keine spezifische Therapie zur Verfügung. Daher wird dieser Bereich in Zukunft vom LBI besonders intensiv erforscht.

Der strukturelle Aufbau des Ludwig Boltzmann Institutes für Lungengefäßforschung erlaubt es, sowohl im Grundlagen- als auch im klinischen Bereich zu einem besseren Verständnis der Krankheitsmechanismen zu kommen und zu einer besseren Krankenversorgung beizutragen. Das Institut besteht aus drei Programmlinien:

- ▶ Die Programmlinie zur Grundlagenforschung, in welcher in erster Linie die Pathomechanismen von vaskulärem Remodelling erforscht werden.
- ▶ Die Programmlinie zur technischen Entwicklung von innovativen nicht-invasiven diagnostischen Verfahren sowie
- ▶ die klinische Programmlinie, welche eine klinische Datenbank aufgebaut hat und zusätzlich eigene klinische Studien (proof-of-principle) durchführt.

Durch die enge Zusammenarbeit der verschiedenen Programmlinien werden die verschiedenen Forschungsprojekte bestmöglich ausgenutzt.

Im Folgenden ist es unser Ziel, einen Überblick über die bereits verstrichenen sechs Jahre seit Gründung unseres Ludwig Boltzmann Institutes zu geben. Zusätzlich möchten wir darstellen, wie das Institut seine Position in Österreich, im deutschsprachigen Raum sowie in der internationalen Forschungslandschaft ausgebaut hat.

Programmlinie für Grundlagenforschung



Die Programmlinie für Grundlagenforschung arbeitet zur Realisierung ihrer Ziele sowohl mit menschlichem Gewebematerial als auch mit verschiedenen Tier- und *in vitro* Modellen. Die Expertise der Programmlinie zur Untersuchung der Mechanismen von pulmonaler Vasokonstriktion und Remodelling wird durch die Partnerschaft mit Bayer HealthCare, eine der innovativsten und erfolgreichsten Firmen im Bereich vaskulärer Erkrankungen, verstärkt. Im Fokus steht die Erforschung verschiedener Signalwege, um neue Therapieansätze entwickeln zu können. In einem Projekt untersuchte die Gruppe die Rolle des Transkriptionsfaktors Fra-2 und fand, dass Fra-2 zum Remodelling der Pulmonalgefäße beiträgt und dadurch sowohl zu pulmonaler Hypertonie als auch zur Lungenfibrose führt. Im Rahmen dieser Studie konnte ein wichtiger Downstream-Mediator, Mepri-β, entschlüsselt werden, der an der Reifung von Collagenfasern beteiligt ist [3]. Eine gezielte Blockade dieses Signalweges könnte einen positiven Einfluss auf alle pathologischen Prozesse in der Lunge haben, bei denen Kollagen beteiligt ist. Hiervon ist insbesondere die sogenannte „extrazelluläre Matrix“ betroffen.

Änderungen in der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix sind ein Hauptcharakteristikum des vaskulären Remodellings. Um diese Prozesse besser zu verstehen, hat die Programmlinie die Zusammensetzung verschiedener extrazellulärer Matrix-Proteine in Gefäßen von IPAH-Patienten untersucht. Das am stärksten regulierte Protein war Kollagen 18, eine Komponente der Basalmembran. Außerdem wurde das Kollagen 18 Abbauprodukt Endostatin erhöht im Plasma von IPAH-Patienten gefunden [4]. Mittlerweile gibt es auch starke Hinweise darauf, dass Endostatin ein prognostischer Marker für PH-Patienten ist. Es bleibt zu untersuchen, wie sich dieser mit etablierten prognosti-

schen Markern wie dem Brain Natriuretic Peptide (BNP) kombinieren lässt.

In einer weiteren Studie beschäftigte sich die Arbeitsgruppe mit der Entstehung von pulmonaler Hypertonie als Nebenwirkung verschiedener Medikamente. So ist es gelungen, die Ursache der Dasatinib-induzierten pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen besser zu verstehen. Die Untersuchungen zeigten, dass Dasatinib durch die Hemmung einer bestimmten Tyrosinkinase (c-src) zur Inhibierung des TASK-1-Kaliumkanals und damit zu einer pulmonalen Vasokonstriktion führt [5].

Die molekularen Eigenschaften des Gefäßumbaus in den Lungenarterien bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit und mit idiopathischer Lungenfibrose sind trotz gleich schwerer Lungengefäßbeteiligung stark unterschiedlich. Unsere aktuellen Untersuchungen beschreiben diese Unterschiede sehr detailliert und wir hoffen, damit dazu beizutragen, neue molekulare Ansatzpunkte für gezielte Therapiemöglichkeiten zu finden [6].

Mit den Augen der Physiker – nicht-invasive Diagnostik



Die zweite Programmlinie beschäftigt sich mit der technischen Entwicklung nicht-invasiver diagnostischer Verfahren für pulmonale Hypertonie und wird von der Technischen Universität Graz unterstützt. Hier wird insbesondere neue Software für die Bilderkennung in der Computertomografie der Lunge entwickelt. Diese lässt sich zur Nachverarbeitung von Bildern nutzen, welche bei Routineuntersuchungen aus klinischer Indikation angefertigt wurden. Wir konnten zeigen, dass so hämodynamische Messungen und sogar ein Screening für pulmonale Hypertonie möglich sind. Eine unserer neuen Methoden erlaubt die Messung des Herzzeitvolumens [7]. Zusätzlich zeigte die Propagationsgeschwindigkeit des Kontrastmittels in der Pulmonalarterie eine PH zuverlässig an [8]. Die einfache Bestimmung der Propagationszeit sowie die vergleichsweise niedrige Röntgendosis machen dieses Verfahren als Suchtest für Lungenhochdruck besonders geeignet für die tägliche klinische Praxis. Das Verfahren wurde 2012 patentiert, derzeit laufen klinische Studien, um die Ergebnisse prospektiv zu bestätigen. Darüber hinaus wurde ein Algorithmus für die automatische Lungengefäßsegmentierung von CT-Bildern entwickelt, welche eine detaillierte Analyse der pulmonalen Hämodynamik erlaubt.

Zurzeit entwickeln wir eine weitere Software, welche die 3-dimensionale Krümmung der Lungengefäße, die sog. Tortuosität, quantifiziert. Dieses Maß zeigte eine signifikante Korrelation mit verschiedenen klinisch relevanten hämodynamischen Parametern, sodass es zu den vielversprechenden zukünftigen Funktionsparametern zählt [9].

Des Weiteren entwickeln wir derzeit zusammen mit Kollegen von der Technischen Universität Graz eine Software zur automatischen Erkennung der Arterien und Venen in CT-Thorax Aufnahmen [10]. Die Software ermöglicht die morphologische Charakterisierung der Lungengefäße und die Berechnung verschiedener Parameter wie Durchmesser, Länge, die 3-dimensionalen Krümmungen sowie die räumliche Verteilung der Arterien und Venen. Die Methode kann beitragen, neue Parameter zur nicht-invasiven Erkennung einer PH zu identifizieren.

Klinische Programmlinie

Das Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung arbeitet eng mit der klinischen Abteilung für Lungenkrankheiten der Medizinischen Universität Graz zusammen. In der Klinik werden Patienten mit pulmonaler Hypertonie sowie mit einer Risikorerkrankung für PH (z.B. Sklerodermie) diagnostiziert und behandelt. Die Aufgabe der klinischen Programmlinie ist es, eine Datenbank zu betreuen, welche retrospektive und prospektive Analysen dieser Daten ermöglicht. Derzeit befinden sich bereits über 2000 Patienten in unserer Datenbank. Zusätzlich werden von unseren Patienten regelmäßig Blutproben abgenommen und in der Biobank der Medizinischen Universität Graz verwahrt. Mit Verwendung dieser Proben wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, um neue Biomarker für die Erkrankung und Prognoseabschätzung der pulmonalen Hypertonie zu identifizieren [11]. Weiters führt die klinische Programmlinie eigene klinische Studien durch, bei welchen die frühe und nicht invasive Erkennung der pulmonalen Hypertonie sowie verschiedene Bereiche der respiratorischen Physiologie im Fokus stehen.

Im Bereich der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie hat sich die Gruppe unter anderem mit einer bis jetzt übersehenen, dennoch wichtigen Frage, der Wichtigkeit der Null-Linie bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung beschäftigt. In verschiedenen Zentren wurden nämlich bei den Untersuchungen unterschiedliche Null-Referenzlinien verwendet. Der Unterschied zwischen den Referenzlinien kann bei den individuellen Patienten 10 bis 15 cm betragen, welche zu einem Messunterschied von 8 bis 12 mmHg in den intrapulmonalen Druckwerten führen können [12]. Unsere Gruppe hat sich deswegen für die internationale Standardisierung der Rechtsherzkatheteruntersuchung und insbesondere der einheitlichen Bestimmung der Null-Linie eingesetzt.

Mithilfe einer Analyse unserer Datenbank konnte ein Algorithmus aufgestellt werden, welcher die sinnvolle Verwendung einfacher nicht invasiver Untersuchungsmethoden (EKG, Pulsoximetrie, Labor) in der Diagnostik der PH erlaubt und bei einem großen Teil der Patienten den Untersuchungsablauf erleichtert. Zur frühen Diagnostik der pulmonalen Hypertonie gehört die Untersuchung von Patienten mit lediglich diskret erhöhten pulmonalen Druckwerten. Unsere Gruppe trug dazu bei, dass Patienten mit einem sogenannten „Borderline“ pulmonalen Druck besser charakterisiert werden konnten. Laut unserer Analyse stellt der Borderline pulmonale Druck einen allgemeinen kardio-pulmonalen Risikofaktor dar [13].

Eine wichtige Rolle spielen in unserem Forschungsprogramm die Aspekte der respiratorischen Physiologie. In diesem Bereich wurden die Eigenschaften der Belastungshämodynamik bei Gesunden untersucht und beschrieben. Es konnte beschrieben werden, dass bei Gesunden der pulmonale Gefäßwiderstand lediglich minimal unter Belastung abfällt und dass bei älteren Probanden die Änderung des linksventrikulären Füllungswiderstandes eine wichtige Rolle in der Zunahme des pulmonal arteriellen Druckes während Belastung spielt [14]. Zusätzlich wurde in unseren Arbeiten auf die physiologischen Änderungen des intrathorakalen und des intravaskulären Drucks während des respiratorischen Zyklus aufmerksam gemacht [15]. Diese Erfahrungen tragen wesentlich zur Erkennung pathologischer hämodynamischer Muster bei Frühformen einer pulmonalen Gefäßkrankung bei. Im LBI laufen zurzeit mehrere Studien, welche verschiedene Risikorerkrankungen für PH (z.B. Sklerodermie oder hämatologische Erkrankungen) auf die pulmonale Belastungshämodynamik untersuchen, um frühe Formen der PH zu erkennen.

In der nicht-invasiven Diagnostik und Evaluierung der PH spielen bildgebende Verfahren eine wichtige Rolle. Neben der engen Zusammenarbeit mit der diagnostischen Programmlinie innerhalb des LBI, in deren Rahmen die CT-Diagnostik durchgeführt wird, werden auch mittels anderer Methoden wie Echokardiografie und Kernspintomografie Studien durchgeführt. Besonders im Bereich Kernspintomografie konnten in den letzten Jahren mehrere wichtige Erkenntnisse über die pulmonale Hämodynamik gewonnen werden. Hier konnten wir bei PH-Patienten einen Vortex in der Pulmonalarterie beschreiben, der es erlaubt, den mittleren pulmonalen Druck zu messen [16]. Dieses neue Messverfahren wurde patentiert und von der Firma Siemens aufgenommen.

Patienten, Partnerschaften

Neben der wissenschaftlichen Leistung ist dem Ludwig Boltzmann Institut auch die Kooperation mit Patientenorganisationen sehr wichtig, sodass die neuesten Forschungsdaten in verständlicher Form direkt zu den Patienten vermittelt werden können. Aus diesem Grund wurde in den letzten Jahren das Treffen der österreichischen Lungenhochdruckpatientenvereinigung jährlich in Graz organisiert, zu dem die Mitglieder des Institutes aktiv beigetragen haben. In den nächsten Jahren ist sogar die Erweiterung dieser Kooperationen zu Patientenselbsthilfegruppen von anderen Lungenerkrankungen geplant. Zusätzlich wird großer Wert darauf gelegt, dass unsere PAH-Patienten nicht nur medizinisch behandelt, sondern dass auch andere Aspekte des Lebens berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wird mit Unterstützung des Institutes regelmäßig ein Patientennewsletter herausgegeben, in welchem die praktischen Fragen des alltäglichen Lebens inklusive sozialer Unterstützungsmöglichkeiten diskutiert werden. Auch eine Schreibgruppe wurde vom Institut initiiert, bei welcher die Patienten mit pulmonaler Hypertonie eine Möglichkeit zum persönlichen Austausch und zum Ausdruck ihrer Gefühle bekommen.

Das Institut könnte all diese Leistungen natürlich nicht ohne starke Kooperationspartner erreichen. Hier sollen neben der Medizinischen Universität Graz und der Ludwig Boltzmann Gesellschaft sowie Bayer HealthCare auch weitere internationale Expertenzentren erwähnt werden, zum Beispiel das Universitätsklinikum Zürich, das Klinikum Regensburg, die Medizinische Universität Wien und noch viele weitere. Wir sind glücklich darüber, weil uns erst diese Kooperationen ermöglichen, unsere Studien auf höchstem Niveau durchzuführen.

Internationale Auswirkungen

Die Ergebnisse der Studien des Ludwig Boltzmann Instituts sowohl im Grundlagen- als auch im klinischen Bereich wurden in die internationalen Leitlinien und Empfehlungen aufgenommen. Aus dem Grundlagenbereich möchten wir z.B. die Bedeutung unserer Ergebnisse im Bereich der medikamentenindizierten pulmonalen Hypertonie erwähnen, welche in den letzten Jahren bei internationalen Kongressen oft diskutiert wurden. Zusätzlich wurden auch die genetischen Veränderungen des TASK-1-Kaliumkanals in der Pathogenese der PH in den neuesten PAH-Leitlinien betont. Dieser Ionenkanal wurde überhaupt zum ersten Mal von unserer Gruppe in humanen Lungenarterien beschrieben und wird auch weiterhin intensiv von uns beforscht.

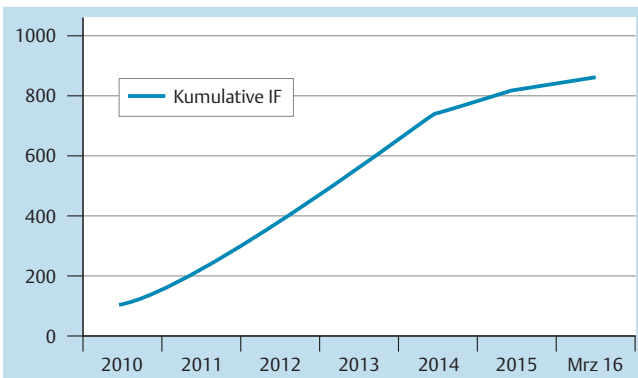


Abb. 1 Die Zahl der kumulativen Impactfaktoren des Ludwig Boltzmann Instituts für Lungengefäßforschung zwischen seiner Gründung (Juni 2010) und März 2016.

Im klinischen Bereich hat die Gruppe wesentlich zum Verständnis der physiologischen Eigenschaften der pulmonalen Hämodynamik sowie in der Abgrenzung zwischen gesund und krank beigetragen. Die Standardisierung der Rechtsherzkatheteruntersuchung stand nach unserer Arbeit über die optimale Null-Linie im Fokus der Diskussionen bei der PAH-Weltkonferenz in Nizza. Die Belastungshämodynamik und ihre Rolle in der Erkennung einer frühen pulmonalen Hypertonie werden international zunehmend anerkannt. 2015 wurde eine ERS-Task Force begründet, um ein Expertenstatement über die Wichtigkeit und klinische Anwendung der pulmonalen Belastungshämodynamik abzugeben. An dieser internationalen Task Force nehmen mehrere Mitglieder des Ludwig Boltzmann Instituts teil. Das Ludwig Boltzmann Institut wird auch bei verschiedenen Arbeitsgruppen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie repräsentiert. Die Mitglieder des Institutes spielen eine aktive Rolle in der Entwicklung der österreichischen, deutschen sowie der internationalen PH-Leitlinien. Das Institut fühlt sich auch verpflichtet, die gewonnenen Erkenntnisse im Bereich der pulmonalen Hypertonie an weitere interessierte Kollegen weiterzugeben und aus der Diskussion mit internationalen Experten zu neuen wissenschaftlichen Zielen zu kommen. Deswegen hat das Institut 2014 einen internationalen Kongress über Gefäßstiffness organisiert, und es war eine große Ehre zu sehen, dass eine Vielzahl weltberühmter Sprecher gewonnen werden konnte.

Die Erfolge eines wissenschaftlichen Institutes können u. a. auch an der Zahl der erschienenen Publikationen sowie deren Impactfaktor gezeigt werden. Das Institut kann mit einem gesamten Impactwert von 857 mit 144 in Pubmed gelisteten Publikationen nicht nur in Österreich, sondern auch im internationalen Vergleich mithalten (● **Abb. 1**). Die innovative Forschung des Institutes wird auch dadurch gekennzeichnet, dass eine Methode zur Diagnose der pulmonalen Hypertonie mittels CT bereits 2012 patentiert wurde und derzeit zwei weitere Patentverfahren im Bereich der nicht-invasiven PH-Diagnostik laufen.

Die persönliche Entwicklung der Mitglieder des Institutes spielt ebenfalls eine sehr wichtige Rolle. Hier ist es wichtig zu erwähnen, dass sich seit Entstehung des Institutes alle drei Programmleiter habilitieren und 6 junge Kollegen ihr PhD verteidigen konnten bzw. unmittelbar davor stehen (● **Abb. 2**). An verschiedenen internationalen und nationalen Kongressen und Wettbewerben haben die Mitglieder des Institutes in den letzten Jahren 41 verschiedene wissenschaftliche Preise gewonnen und 6 Projekte werden durch erfolgreich beworbenen Grants (FWF, ÖNB etc.) finanziert. Besonders stolz sind wir darauf, dass in der letzten Zeit der jährlich verliehene, prominente René Baumgart-Preis zwei Mal von Forschern unseres Institutes gewonnen wurde (2014 und 2015) bzw. die wichtigsten Preise der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, der Michael Neumann Gedächtnispreis (2014 und 2015) sowie der 1. Posterpreis (2013 und 2014) je zwei Mal von LBI-Forschern gewonnen wurde. Ein besonderes Jahr in dieser Hinsicht war 2014, als von 10 Preisen der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie sieben an LBI-Forschern gegangen sind.

Interessenkonflikt



G. Kovacs hat Honorare und Reisekostenunterstützung von Bayer, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis, Actelion, Pfizer, AOP und MSD erhalten.

H. Olschewski hat Förderungen und Honorare von Actelion und Bayer sowie Honorare von Gilead, GSK, Novartis, Pfizer und Belterophon erhalten, welche nicht in Zusammenhang mit diesem Artikel stehen.

A. Olschewski hat Honorare von Pfizer und Bayer erhalten, welche nicht in Zusammenhang mit diesem Artikel stehen.

D. Kleinschek, G. Kwapiszweska und Z. Bálint geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



Abb. 2 Die Menschen hinter den Zahlen: das Team des Ludwig Boltzmann Instituts für Lungengefäßforschung und Stellvertreter unserer Partner (Fotoquelle: LBI LVR).

Literatur

- 1 Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 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 Heart J* 2016; 37: 67–119
- 2 Galie N, Manes A, Negro L et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394–403
- 3 Biasin V, Marsh LM, Egemnazarov B et al. Meprin beta, a novel mediator of vascular remodelling underlying pulmonary hypertension. *J Pathol* 2014; 233: 7–17
- 4 Hoffmann J, Marsh LM, Pieper M et al. Compartment specific expression of collagens and their processing enzymes in intrapulmonary arteries of IPAH patients. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308: L1002–1013 (ajplung.00383.2014)
- 5 Nagaraj C, Tang B, Balint Z et al. Src tyrosine kinase is crucial for potassium channel function in human pulmonary arteries. *Eur Respir J* 2013; 41: 85–95
- 6 Hoffmann J, Wilhelm J, Marsh LM et al. Distinct differences in gene expression patterns in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 98–111
- 7 Pienn M, Kovacs G, Tscherner M et al. Determination of cardiac output with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 1871–1878
- 8 Pienn M, Kovacs G, Tscherner M et al. Non-invasive determination of pulmonary hypertension with dynamic contrast-enhanced computed tomography: a pilot study. *Eur Radiol* 2014; 24: 668–676
- 9 Helmberger M, Pienn M, Urschler M et al. Quantification of tortuosity and fractal dimension of the lung vessels in pulmonary hypertension patients. *PLoS One* 2014; 9: e87515
- 10 Payer C, Pienn M, Bálint Z et al. Automatic Artery-Vein Separation from Thoracic CT Images Using Integer Programming. *Lecture Notes in Computer Science* 2015; 36
- 11 Foris V, Kovacs G, Tscherner M et al. Biomarkers in pulmonary hypertension: what do we know? *Chest* 2013; 144: 274–283
- 12 Kovacs G, Avian A, Olschewski A et al. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J* 2013; 42: 1586–1594
- 13 Kovacs G, Avian A, Tscherner M et al. Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure. *Chest* 2014; 146: 1486–1493
- 14 Kovacs G, Olschewski A, Berghold A et al. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012; 39: 319–328
- 15 Kovacs G, Avian A, Pienn M et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 252–257
- 16 Reiter G, Reiter U, Kovacs G et al. Blood Flow Vortices along the Main Pulmonary Artery Measured with MR Imaging for Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Radiology* 2015; 275: 71–79