

# Koronária ateroszklerózis karakterizálása újszerű képi elemzések segítségével koronária CT angiográfiás felvételeken

Doktori értekezés

**Dr. Kolossváry Márton József**

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs orvostudományok doktori  
iskolája



Témavezető: Dr. Maurovich-Horvat Pál, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Kaposi Novak Pál, PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Gál Viktor, PhD, tudományos munkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottság elnöke:

Dr. Tulassay Tivadar, PhD, egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság tagjai:

Dr. Patócs Attila, PhD, egyetemi tanár

Dr. Andréka Péter, PhD, egyetemi tanár

Budapest

2020

# 1. BEVEZETÉS

Rendkívüli fejlődésen ment keresztül a kardiovaszkuláris (CVD) betegségek diagnosztikája és terápiája az elmúlt évtizedekben. Ennek ellenére továbbra is vezeti a CVD a morbiditási és mortalitási statisztikákat. A koronária ateroszklerózis (CAD) az egyik vezető patológia a CVD mögött, amely egy progresszív betegség, amely a koronáriák legbelső, úgynevezett intima rétegét érinti. A CAD akutan és krónikusan is az erer obstrukcióját okozhatja. A koronária CT angiográfia (CTA) egy noninvazív módja a koszorúerek vizsgálatának a invazív koronária angiográfiával (ICA) szemben. Több tanulmány is ismertette a koronária CTA diagnosztikus teljesítményét ICA-hoz képest, azonban kevés tanulmány hasonlította össze ezen technikákat szemi-kvantitatív plakkterheltségi metrikák tekintetében.

Az CT készülékek nem csak a koronária lumen azonosítására képesek, hanem a erek vastagságát is képesek megítélni, így alkalmasak az ateroszklerózis karakterizálására is. Az asztalkenő jel (NRS) egy kvalitatív magasrizikójú plakk morfológiai marker, amelynek megítélésére rendkívüli tapasztalatot igényel. Emiatt objektívebb módszerek lehetnek szükségesek a plakk kompozíció robosztus megítélésére.

A radiomika azon tudományág, amely kvantifikálni kívánja az adott eltérések heterogenitását és térbeli komplexitását, melynek eredménye képpen óriási adathalmazok generálódnak, ahol minden eltérést több száz vagy akár ezer paraméter is jellemezhet. Azonban a radiomika felhasználására a kardiovaszkuláris képalkotásban nincsen példa.

A radiomika implementálása gépi tanulással (ML) és mesterséges intelligenciával (AI) algoritmusokban növelheti a koronária CTA diagnosztikus teljesítményét a vulnérabilis plakkok azonosítására. Ezen felül lehetőséget biztosíthat plakkok metabolikus aktivitásának azonosítására, és esetlegesen valós hisztológiai kategóriáinak meghatározására.

A jelen tézis célja az újszerű képi elemzési technikák alkalmazhatóságának vizsgálata a koronária ateroszklerózis jellemzésére koronária CTA felvételek segítségével.

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

### **2.1. A koronária CTA összehasonlítása az ICA-val plakkterheltségi mutatók tekintetében**

Célunk volt összehasonlítani a koronária CTA és a ICA képalkotási modalitásokat szemi-kvantitatív plakk terheltségi mutatók tekintetében. Továbbá célunk volt annak vizsgálata, hogy a választott képalkotó modalitás befolyásolja-e a beteg kardiovaszkuláris rizikó stratifikációját.

### **2.2. A radiomika használhatósága a NRS plakkok azonosítására**

Tekintettel, hogy nem volt kardiovaszkuláris alkalmazása a radiomikának, célunk volt annak vizsgálata, hogy alkalmas-e ezen módszer a koronária plakkok jellemzésére. Továbbá vizsgálni kívántuk, hogy a radiomika differenciálni tud-e a NRS és a nem NRS plakkok között.

### **2.3. Radiomika alkalmazása az invazív és radionukleáris képalkotással azonosított vulnerábilis plakkok identifikációjára koronária CTA képeken**

Vizsgálni kívántuk, hogy a radiomikai elemzés javítani tudja-e a koronária CTA diagnosztikus teljesítményét az intravaszkuláris ultrahang (IVUS), optikai koherencia tomográfia (OCT) és NaF18 pozitron emissziós tomográfia (NaF-PET) által identifikált vulnerábilis plakkok azonosítását.

### **2.4. Képi rekonstrukciós algoritmusok hatásának vizsgálata a koronária plakkok radiomikai mintázatára**

Célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy a szűrt visszavetítéses (FBP), hibrid (HIR) és modell alapú rekonstrukciós algoritmusok miként befolyásolják a koronária plakkok radiomikai mintázatát. Továbbá vizsgálni akartuk a diszkretizációs eljárások hatását a radiomikai paraméter értékekre.

## **2.5. Radiomika alkalmazása ML algoritmusokban hisztológiailag igazolt vulnerábilis plakkok azonosítására**

Összehasonlítani kívántuk egy radiomika alapú ML algoritmus diagnosztikus teljesítményét a jelenlegi vizuális és kvantitatív módszerekkel, a hisztológiailag igazolt vulnerábilis plakkok azonosítására.

# **3. MÓDSZEREK**

## **3.1. Plakk terheltségi mutatók összehasonlítása koronária CTA és ICA képalkotások között**

Intézetünkben 868 beteg került beválasztásra a Genetic Loci and the Burden of Atherosclerotic Lesions vizsgálatba (NCT01738828). Ezen betegek közül kiválasztottuk azokat, akik koronária CTA és ICA képalkotás történt 120 napon belül. Összesen 71 beteg (átlagos életkor  $61.6 \pm 9.0$  év, 36.6% nő) adatait elemeztük ki. Minden betegnél meghatározásra került a szegmens sztenózis pontérték (SSS) és a szegmens érintettségi pontérték (SIS). Bittencourt és munkatársainak cikke alapján a CAD kiterjedtségét tovább osztottuk azok alapján hogy legalább 5 szegmens érintve volt-e (kiterjedt csoport), illetve, hogy volt-e obstruktív eltérés (súlyos fokú szűkület csoport). Ezek alapján került meghatározásra négy csoport: nem súlyos nem kiterjedt, súlyos nem kiterjedt, nem súlyos kiterjedt és súlyos kiterjedt CAD. Ezen csoportok meghatározásra kerültek a CTA és a ICA képek alapján egymástól függetlenül, vakon a másik modalitás eredményeire.

### **3.2. A radiomika potenciálja a NRS plakkok azonosítására**

Összesen 2674 konszekutív beteg koronária CTA vizsgálatát tekintettük át retrospektíve. Ezen betegek közül 30 esetben került NRS plakk leírásra. Kontrollként azonosítottunk 30 beteg koronária plakkját, akinek azonos mennyiségű kalcifikáció és sztenózis volt. Továbbá a plakkok kiterjedtsége és lokalizációja megegyezett, illetve a képalkotási paraméterek azonosak voltak a felvételezés során. Egy szegmentációs szoftver segítségével (QAngioCT Research Edition; Medis medical imaging systems bv, Leiden, Hollandia) azonosítottuk azon voxeleket amelyek a koronária eltérést tartalmazták. Ezen voxelek eredeti formájukban exportálásra kerültek egy dedikált szoftver segítségével (QAngioCT 3D workbench, Medis medical imaging systems bv, Leiden, Hollandia). Egy szabad felhasználású szoftvert fejlesztettünk (Radiomics Image Analysis, RIA), amely képes több száz, vagy akár ezer radiomikai paraméter számolására is. Összesen 4440 paraméter számolása történt minden egyes koronária plakk esetében. A nagy számú összehasonlítás miatt Bonferroni korrekciót végeztünk összehasonlításainkban.

### **3.3. Radiomika alkalmazása az invazív és radionukleáris képalkotással azonosított vulnerábilis plakkok identifikációjára**

Jelen post-hoc elemzésünkben, azon betegeket vizsgáltuk, akik koronária CTA-n estek át, amelyen volt olyan szűkület, amely 40-70% között volt, illetve NaF-PET képalkotáson, illetve ICA során IVUS és OCT vizsgálat is történt 90 napon belül. Összességében 25 beteg 44 plakkját elemeztük ki. Mindegyik koronária plakk szegmentálásra került egy dedikált szoftver segítségével (QAngioCT Research Edition; Medis medical imaging systems bv, Leiden, Hollandia), amelyből a plakkot tartalmazó voxelek exportálásra került egy másik szoftver segítségével (QAngioCT 3D workbench, Medis medical imaging systems bv, Leiden, Hollandia). Összességében 935

radiomikai paraméter került kiszámolásra a RIA szoftver segítségével. Ötszörös keresztvalidációt végeztünk 1000 szerez ismételtessél robosztus statisztikai eredmények nyérése céljából.

### **3.4. A kép rekonstrukciós technikák hatása a koronária radiomikai paraméter értékekre**

Retrospektíven 20 nem kalcifikált, 20 részben kalcifikált és 20 kalcifikált léziót azonosítottunk koronária CTA felvételeken összesen 60 betegben (átlagos életkor  $60.4 \pm 9.8$  év, nő: 26.6%). A koronária plakkok szegmentálásra kerültek segítségével (QAngioCT Research Edition; Medis medical imaging systems bv, Leiden, Hollandia), amelyből a plakkot tartalmazó voxelek exportálásra került egy másik szoftver segítségével (QAngioCT 3D workbench, Medis medical imaging systems bv, Leiden, Hollandia). Különböző radiomikai paraméterek mind 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 és 256 diszkretizációs tartomány kerültek meghatározásra. Lineáris regressziót végeztünk, hogy meghatározzuk, mely paraméterek befolyásolták szignifikánsan a paraméter értékeket. A modellek  $\Delta R^2$  értékét használtuk fel, hogy meghatározzuk, mely paraméter milyen mértékben befolyásolja az adott paraméter értékét.

### **3.5. Radiomika alkalmazása hisztológiailag igazolt vulnerábilis plakkok azonosítására koronária CTA felvételeken**

Friss donor szívek formalin fixálás nélkül kerültek elképzésre egy 64 detektorsoros CT segítségével. A hisztológiai mintaelemzés egy erre specializált szövettani központban történt. Mindegyik keresztmetszet kategorizálásra került az amerikai szív társaság beosztása alapján az alábbi kategóriákba: adaptív intimális megvastagodás, patológiás intimális megvastagodás, fibrotikus plakk, korai fibroateróma, késői fibroateróma és vékonyaspkás fibroateroma. A koregisztrált CT felvételek is kategorizálásra kerültek a tradicionális plakk besorolás, illetve a plakk attenuációs mintázat

alapján. A plakkok szegmentációra kerültek (3D Slicer v4.8.1., Boston, Massachusetts, USA), majd pedig exportálásra került NRRD fileként a RIA szoftverbe. Hisztogram elemzések céljából az átlag Hounsfield szám és a alacsony attenuációs terület került meghatározásra (<30 Housfield egység). Minden ML modellalkotás a python programkörnyezet Scikit-learn csomagjával történt. A felhasznált kód elérhető: [https://github.com/martonkolossvary/radiomics\\_ex-vivo\\_src](https://github.com/martonkolossvary/radiomics_ex-vivo_src)

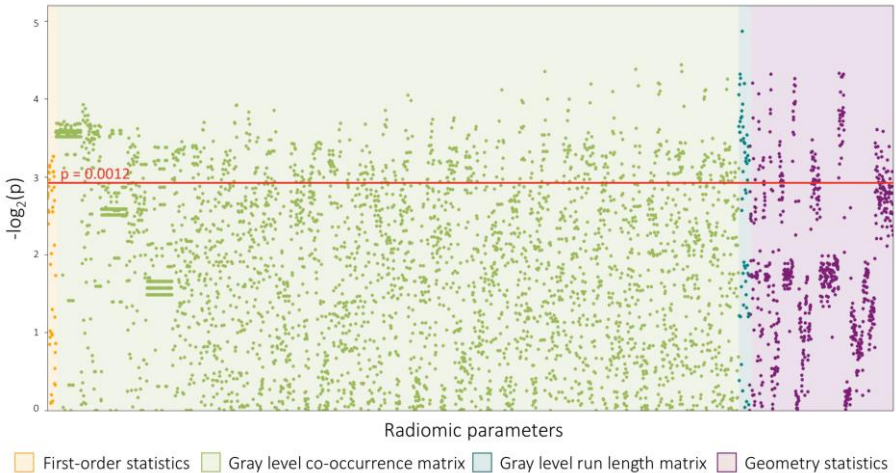
## **4. EREDMÉNYEK**

### **4.1. A koronária CTA és ICA hatása a plakkterheltségi mutatókra**

Koronária CTA plakkot talált a szegmentumok 49%-ban (487/1000), miközben ICA-n csak a szegmentumok 24% (235/1000) mutatott plakkot ( $p < 0.001$ ). A 235 pozitív szegmentum, amelyet a ICA azonosított, a CTA 94%-ban talált plakkot. Koronária CTA-n ábrázolódott plakkok 79%-ban minimális, illetve enyhe szűkület került leírásra. ICA esetében csak a szegmentumok 3% írt le plakkot, ahol a CTA nem. A 71 betegből CTA alapján 72% (51/71) volt súlyos fokú extenzív, míg 3% (2/71) nem súlyos fokú extenzív, 13% (9/71) súlyos fokú nem extenzív és 13% (9/71) nem súlyos fokú nem extenzív. ICA alapján ezek a számok 27% (19/71), 1% (1/71), 49% (35/71) és 23% (16/71) volt. Összesen a betegek 52% (37/71) került magasabb rizikó kategóriába CTA használva, míg csak 1% (1/71) esetben került a beteg alacsonyabb rizikó kategóriába, ha CTA volt használva ICA-val szemben.

## 4.2. NRS plakkok azonosítása radiomika segítségével

Összesen 4440 radiomikai paraméter került kiszámolásra minden koronária plakk esetében. Az összes kiszámolt paramétert tekintve 20.6% (916/4440) mutatott szignifikáns különbséget a NRS és a nem NRS plakkok között ( $p < 0.0012$  mind). A kiszámolt 44 elsőrendű metrika közül 25.0% (11/44) volt szignifikáns, A 3585 GLCM paraméter közül 20.7% (742/3585) mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. A kiszámolt 55 GLRLM paraméter közül 54.5% (30/55) volt szignifikáns, míg a geometriai paraméterek 17.6% (133/756) mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. A Manhattan ábrájára az összes radiomikai paraméternek látható az 1. képen.



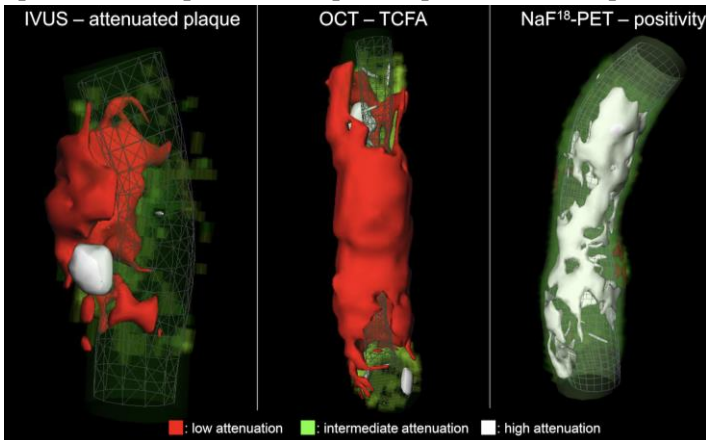
**1. Kép** Manhattan plot az összes 4440 radiomikai paraméter  $p$  értékének.

A Manhattan plot mutatja mind a 4440 radiomikai paraméter esetén a  $p$  értéket a asztalkendő jellel (NRS) rendelkező és nem NRS plakkok összehasonlítása tekintetében.



### 4.3. Invazív és radionukleáris képalkotással azonosított vulnérabilis plakkok identifikációja koronária CTA felvételeken radiomika segítségével

Összesen 44 plakk került elemzésre, 30/44 (68.2%) mutatott attenuációt IVUS-n, 7/44 (15.9%) TCFA képet OCT-n és 11/44 (25.0%) esetben volt NaF<sup>18</sup> felvétel azonosítható NaF-PET-n. Minden plakk, amely TCFA-t mutatott OCT, IVUS attenuált volt. A 30 attenuált plakkból 8/30 (26.7%) volt pozitív NaF-PET-n, de ezek közül egyik sem volt TCFA OCT-n. A radiomikai paraméterek közül 35/935 (3.7%) volt az AUC értéke 0.70 és 0.79 között, 311/935 (33.3%) volt 0.60 és 0.69 között, hogy azonosítani tudják a IVUS attenuációt. Összesen 1/935 (0.1%) paraméternek volt AUC értéke 0.80 és 0.89 között, 44/935 (4.7%) volt 0.70 és 0.79 között és 219/935 (23.4%) volt 0.60 és 0.69 között, hogy OCT TCFA-t azonosítsa. Az összes radiomikai paraméter közül 30/935 (3.2%) volt az AUC értéke 0.80-0.89 között, 331/935 (35.4%) esetében volt 0.70-0.79 között és 232/935 (24.8%) esetben volt 0.60 és 0.69 között, hogy NaF-PET pozitivitást azonosítson a CTA. Reprezentatív képek az adott plakk típusokról a 2. képen láthatók.



**2. Kép** Reprezentatív háromdimenziós renderelt képek a három különböző vulnérabilitás előfordulásáról.

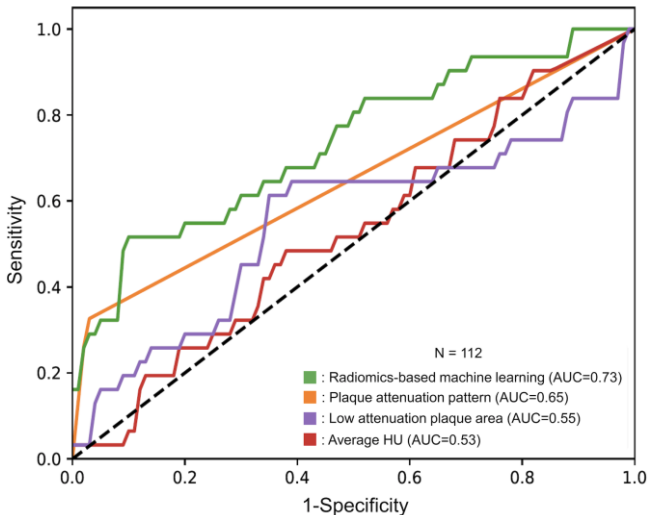
*IVUS: intravaszkuláris ultrahang; NaF<sup>18</sup>-PET: Nátrium flurid pozitron emissziós tomográfia; OCT: optikai koherencia tomográfia*

#### **4.4. Képi rekonstrukciós algoritmusok hatása a radiomikai paraméterek értékeire**

Aorta SD, CNR és SNR értékeknek alacsony ICC értéke volt a különböző képi rekonstrukciós algoritmusok között (0.46, 0.60, 0.63), miközben a ér és a perivaszkuláris zsír átlagos HU értékének kitűnő volt a reprodukálhatósága (0.99, 0.83). A képi rekonstrukciós algoritmusoknak szignifikáns hatása volt az aorta SD, CNR és SNR értékeire magas  $\Delta R^2$ -tel, miközben a ér és a perivaszkuláris zsír HU értékeit nem befolyásolta szignifikánsan a rekonstrukció formája. Lineáris regressziós elemzés rámutatott, hogy a diszkretizáció módja szignifikánsan befolyásolta a radiomikai paraméter értékeket. A GLCM értékek esetén a paraméterek 90%-t (103/114). A  $\Delta R^2$  érték, amely a diszkretizációnak tudható be kisebb volt mint 0.25 a paraméterek 87%-ában (99/114), 3% (3/114) esetén volt a  $\Delta R^2$  változás 0.25-0.49 között és 2% (2/114) esetben 0.50-0.74 között volt. A GLRLM paraméterek közül mindegyiket szignifikánsan befolyásolta a diszkretizáció módja, azonban a  $R^2$  érték minden esetben 0.04 alatti volt. A diszkretizáció során használt terjedelmek száma szignifikánsan befolyásolta az összes GLCM és GLRLM paramétert is. A GLCM paraméterek esetén 61%-ban (70/114) volt a  $\Delta R^2 < 0.25$ , 16%-ban (18/114) volt a  $\Delta R^2$  0.25-0.49 között és 17%-ban (19/114) volt a  $\Delta R^2$  0.50-0.74 között és 6%-ban (7/114) volt a változás nagyobb mint 0.75. GLRLM esetén 4 paraméter esetén volt a változás kisebb mint 0.25, 4 paraméter esetén a  $\Delta R^2$  0.25-0.49 között volt, míg 3 paraméter esetén volt nagyobb mint 0.75.

## 4.5. Histológiailag igazolt vulnerábilis plakkok azonosítása radiomika alapú gépi tanulásos algoritmusok segítségével

Összesen 7 szívből, 21 koronáriából 611 hisztológiai keresztmetszet került kiértékelésre. Az adat random módon lett szétválasztva egy betanító és egy tesztelési adatbázisra 75%-25% arányban. A ML modellek közül a legkisebb szögek regressziós módszere bizonyult a legjobbnak, amely jó diagnosztikus teljesítményt ért el (AUC=0.73, CI: 0.63-0.84). A plakk attenuációs mintázat közepes diagnosztikus teljesítményt ért el a teszt adaton (AUC=0.65, CI: 0.56-0.73), míg a alacsony attenuációs terület és a átlagos HU érték gyenge diagnosztikus teljesítményt eredményezett (AUC=0.55, CI: 0.42-0.68, AUC=0.53, CI: 0.42-0.65). A radiomika alapú ML modell szignifikánsan jobb AUC értékeket ért el mint az attenuációs mintázat ( $p=0.04$ ), alacsony attenuációs terület mértéke ( $p=0.01$ ) és a átlagos HU érték ( $p=0.004$ ). Az eredmények a 3. képen vannak összegezve.



**3. Kép** ROC görbék a különböző modellek diagnosztikus teljesítményét tekintve.

AUC: görbe alatti terület; HU: Hounsfield érték

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

A koronária CT az elmúlt években a stabil mellkasi fájdalommal rendelkező betegek első választandó vizsgálatává nőte ki magát. Eredményeink alapján a koronária CT pontosabban képes a koszorúérbetegség kiterjedtségének megítélésére, mint az invazív angiográfia, így pontosabb rizikóstratifikációt tehet lehetővé. Továbbá a koronária CT nem csak a szűkületek leképzésére alkalmas, hanem képes magát az ateroszklerózist is megjeleníteni. Ezen egyedi tulajdonsága teszi a koronária CT-t alkalmassá a koszorúér-betegség precíziós fenotipizálásra például radiomika segítségével.

Koszorúér plakkok radiomikai elemzésével, objektív módon sikerült úgynevezett „napkin-ring” jellel rendelkező plakkokat jó diagnosztikus pontossággal azonosítani, amelyre jelenleg csak radiológusok képesek vizuális kiértékeléssel. Továbbá eredményeinkkel megmutattuk, hogy sima CT felvételek radiomikai elemzésével akár metabolikus aktivitást is tudunk azonosítani, amelyre jelenleg csak a pozitron emissziós tomográfia képes. Eredményeink arra is rámutattak, hogy a CT képek radiomikai elemzésével akár invazív képalkotó modalitások eredményeit is reprodukálni tudjuk CT felvételek segítségével. Továbbá gépi tanulós módszereket alkalmazva a radiomikai paramétereken lehetővé válhat, hogy a pontos hisztológiai kategóriáját megmondjuk az adott ateroszklerotikus elváltozásnak. Ezekon felül, különböző képi rekonstrukciókkal készült felvételek elemzéséből rámutattunk, hogy a radiomikai paraméterek esetén kismértékű változás észlelhető csak a paraméterek értékeiben különböző rekonstrukciók közt, így ezen paraméterek robotszusak lehetnek különböző képi beállításoknak. Újszerű képi elemzési technikák, mint a radiomika nagymértékben átalakíthatják a kardiovaszkuláris képalkotást. Segítségével jobban megérthetjük a koronária betegség patológiáját és lehetőséget teremthet pontosabb diagnózisoknak és rizikóstratifikációnak. Ezen technikák még gyermekcipőben járnak. Azonban amilyen gyorsan a mesterséges intelligencia alakítja életünket, előfordulhat, hogy ezen változások hamarabb fognak bekövetkezni, mint számítanánk rá.

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 6.1. Az értekezésben felhasznált közlemények

1. **Kolossvary M**, Szilveszter B, Edes IF, Nardai S, Voros V, Hartyanszky I, Merkely B, Voros S, Maurovich-Horvat P. (2016) Comparison of Quantity of Coronary Atherosclerotic Plaques Detected by Computed Tomography Versus Angiography. *Am J Cardiol*, 117: 1863-1867. **IF: 3.398**
2. **Kolossvary M**, Karady J, Szilveszter B, Kitslaar P, Hoffmann U, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) Radiomic Features Are Superior to Conventional Quantitative Computed Tomographic Metrics to Identify Coronary Plaques With Napkin-Ring Sign. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10. **IF: 6.221**
3. **Kolossvary M**, Park J, Bang JI, Zhang J, Lee JM, Paeng JC, Merkely B, Narula J, Kubo T, Akasaka T, Koo BK, Maurovich-Horvat P. (2019) Identification of invasive and radionuclide imaging markers of coronary plaque vulnerability using radiomic analysis of coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20: 1250-1258. **IF: 5.260**
4. **Kolossvary M**, Szilveszter B, Karady J, Drobni ZD, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2019) Effect of image reconstruction algorithms on volumetric and radiomic parameters of coronary plaques. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 13: 325-330. **IF: 3.316**
5. **Kolossvary M**, Karady J, Kikuchi Y, Ivanov A, Schlett CL, Lu MT, Foldyna B, Merkely B, Aerts HJ, Hoffmann U, Maurovich-Horvat P. (2019) Radiomics versus Visual and Histogram-based Assessment to Identify Atheromatous Lesions at Coronary CT Angiography: An ex Vivo Study. *Radiology*, 293: 89-96. **IF: 7.608**

### 6.2. További közlemények

1. Bagyura Z, **Kolossvary M**, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) [Computer tomography examination of the coronary system - National Plaque Registry and Database, Hungary]. *Orv Hetil*, 158: 106-110. **IF: 0.322**
2. Bagyura Z, **Kolossváry M**, Merkely BP, Maurovich-Horvat P. (2015) Személyre szabott kardiovaszkuláris rizikóbecslés koronária CT-vel Strukturált leletezés és az OPeRA (Országos Plaque Regiszter és Adatbázis) Projekt. *IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY / INFORMATIKA ÉS MENEZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN*, 14: 19-23. **IF: 0.000**
3. Banga PV, Varga A, Csobay-Novak C, **Kolossvary M**, Szanto E, Oderich GS, Entz L, Sotonyi P. (2018) Incomplete circle of Willis is associated with a higher incidence of neurologic events during carotid eversion endarterectomy without shunting. *J Vasc Surg*, 68: 1764-1771. **IF: 3.243**
4. Barta H, Jermendy A, **Kolossvary M**, Kozak LR, Lakatos A, Meder U, Szabo M, Rudas G. (2018) Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants. *BMC Pediatr*, 18: 302. **IF: 1.983**
5. Bartykowszki A, **Kolossvary M**, Jermendy AL, Karady J, Szilveszter B, Karolyi M, Balogh O, Sax B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2018) Image Quality of Prospectively ECG-Triggered Coronary CT Angiography in Heart Transplant Recipients. *AJR Am J Roentgenol*, 210: 314-319. **IF: 3.161**
6. Bencsik P, Sasi V, Kiss K, Kupai K, **Kolossvary M**, Maurovich-Horvat P, Csont T, Ungi I, Merkely B, Ferdinandy P. (2015) Serum lipids and cardiac function correlate with nitrotyrosine and MMP activity in coronary artery disease patients. *Eur J Clin Invest*, 45: 692-701. **IF: 2.687**
7. Bikov A, **Kolossvary M**, Jermendy AL, Drobni ZD, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Forgo B, Kovacs DT, Losonczy G, Kunos L, Voros S, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2019) Comprehensive coronary plaque assessment in patients with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*, 28: e12828. **IF: 3.432**

8. Celeng C, **Kolossvary M**, Kovacs A, Molnar AA, Szilveszter B, Horvath T, Karolyi M, Jermendy AL, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Karady J, Voros S, Jermendy G, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) Aortic root dimensions are predominantly determined by genetic factors: a classical twin study. Eur Radiol, 27: 2419-2425. **IF: 4.027**
9. Csobay-Novak C, Fontanini DM, Szilagyi B, Szeberin Z, **Kolossvary M**, Maurovich-Horvat P, Huttli K, Sotonyi P. (2017) Thoracic Aortic Strain is Irrelevant Regarding Endograft Sizing in Most Young Patients. Ann Vasc Surg, 38: 227-232. **IF: 1.363**
10. Donnelly PM, **Kolossvary M**, Karady J, Ball PA, Kelly S, Fitzsimons D, Spence MS, Celeng C, Horvath T, Szilveszter B, van Es HW, Swaans MJ, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2018) Experience With an On-Site Coronary Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Algorithm for the Assessment of Intermediate Coronary Stenoses. Am J Cardiol, 121: 9-13. **IF: 2.843**
11. Drobni ZD, **Kolossvary M**, Karády J, Jermendy Á, Littvay L, Tárnoki ÁD, Tárnoki DL, Voros S, Jermendy G, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) Van-e összefüggés az epikardiális zsírszövet és a koszorúér-betegség között? Cardiologia Hungarica, 47: 25-29. **IF: 0.000**
12. Drobni ZD, **Kolossvary M**, Szilveszter B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2018) A koronária-CT-angiográfia jelentősége a mindennapi gyakorlatban stabil anginás betegek körében. Cardiologia Hungarica, 48: 52-57. **IF: 0.000**
13. Fontanini DM, Fazekas G, Vallus G, Juhasz G, Varadi R, Kovesi Z, **Kolossvary M**, Szeberin Z. (2018) [Thoracic aortic stentgraft implantations in Hungary from 2012 to 2016]. Orv Hetil, 159: 53-57. **IF: 0.564**
14. Jermendy AL, **Kolossvary M**, Drobni ZD, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Karady J, Voros S, Lamb HJ, Merkely B, Jermendy G, Maurovich-Horvat P. (2018) Assessing genetic and environmental influences on epicardial and abdominal adipose tissue quantities: a classical twin study. Int J Obes (Lond), 42: 163-168. **IF: 4.514**

15. Karády J, Drobni ZD, **Kolossvary M**, Maurovich-Horvat P. (2015) Non-invasive Assessment of Coronary Plaque Morphology. *Current Radiology Reports*, 3. **IF: 0.000**
16. Karady J, Panajotu A, **Kolossvary M**, Szilveszter B, Jermendy AL, Bartykowszki A, Karolyi M, Celeng C, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) The effect of four-phasic versus three-phasic contrast media injection protocols on extravasation rate in coronary CT angiography: a randomized controlled trial. *Eur Radiol*, 27: 4538-4543. **IF: 4.027**
17. Karolyi M, **Kolossvary M**, Bartykowszki A, Kocsmar I, Szilveszter B, Karady J, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2019) Quantitative CT assessment identifies more heart transplanted patients with progressive coronary wall thickening than standard clinical read. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 13: 128-133. **IF: 3.316**
18. Karolyi M, Szilveszter B, **Kolossvary M**, Takx RA, Celeng C, Bartykowszki A, Jermendy AL, Panajotu A, Karady J, Raaijmakers R, Giepmans W, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) Iterative model reconstruction reduces calcified plaque volume in coronary CT angiography. *Eur J Radiol*, 87: 83-89. **IF: 2.843**
19. **Kolossvary M**, Szilveszter B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) Plaque imaging with CT-a comprehensive review on coronary CT angiography based risk assessment. *Cardiovasc Diagn Ther*, 7: 489-506. **IF: 0.000**
20. **Kolossvary M**, Szekeley AD, Gerber G, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) CT Images Are Noninferior to Anatomic Specimens in Teaching Cardiac Anatomy-A Randomized Quantitative Study. *J Am Coll Radiol*, 14: 409-415 e402. **IF: 3.393**
21. **Kolossvary M**, Kellermayer M, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2018) Cardiac Computed Tomography Radiomics: A Comprehensive Review on Radiomic Techniques. *J Thorac Imaging*, 33: 26-34. **IF: 2.078**
22. **Kolossvary M**, De Cecco CN, Feuchtner G, Maurovich-Horvat P. (2019) Advanced atherosclerosis imaging by CT: Radiomics,



- machine learning and deep learning. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 13: 274-280. **IF: 3.316**
23. Korosi B, Vecsey-Nagy M, **Kolossvary M**, Nemcsik-Bencze Z, Szilveszter B, Laszlo A, Batta D, Gonda X, Merkely B, Rihmer Z, Maurovich-Horvat P, Eorsi D, Torzsa P, Nemcsik J. (2019) Association between Cyclothymic Affective Temperament and Age of Onset of Hypertension. *Int J Hypertens*, 2019: 9248247. **IF: 1.865**
  24. Kovacs A, Molnar AA, **Kolossvary M**, Szilveszter B, Panajotu A, Lakatos BK, Littvay L, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Voros S, Jermendy G, Sengupta PP, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2018) Genetically determined pattern of left ventricular function in normal and hypertensive hearts. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 20: 949-958. **IF: 2.444**
  25. Kovacs K, Szakmar E, Meder U, **Kolossvary M**, Bagyura Z, Lamboy L, Elo Z, Szabo A, Szabo M, Jermendy A. (2017) [Hypothermia treatment in asphyxiated neonates - a single center experience in Hungary]. *Orv Hetil*, 158: 331-339. **IF: 0.322**
  26. Lakatos A, **Kolossvary M**, Szabo M, Jermendy A, Bagyura Z, Barsi P, Rudas G, Kozak LR. (2018) Novel structured MRI reporting system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy - issues of development and first use experiences. *Ideggyogy Sz*, 71: 265-276. **IF: 0.113**
  27. Lakatos A, **Kolossvary M**, Szabo M, Jermendy A, Barta H, Gyebnar G, Rudas G, Kozak LR. (2019) Neurodevelopmental effect of intracranial hemorrhage observed in hypoxic ischemic brain injury in hypothermia-treated asphyxiated neonates - an MRI study. *BMC Pediatr*, 19: 430. **IF: 1.983**
  28. Maurovich-Horvat P, Tarnoki DL, Tarnoki AD, Horvath T, Jermendy AL, **Kolossvary M**, Szilveszter B, Voros V, Kovacs A, Molnar AA, Littvay L, Lamb HJ, Voros S, Jermendy G, Merkely B. (2015) Rationale, Design, and Methodological Aspects of the BUDAPEST-GLOBAL Study (Burden of Atherosclerotic Plaques

- Study in Twins-Genetic Loci and the Burden of Atherosclerotic Lesions). Clin Cardiol, 38: 699-707. *IF: 2.431*
29. Nemcsik J, Vecsey-Nagy M, Szilveszter B, **Kolossvary M**, Karady J, Laszlo A, Korosi B, Nemcsik-Bencze Z, Gonda X, Merkely B, Rihmer Z, Maurovich-Horvat P. (2017) Inverse association between hyperthymic affective temperament and coronary atherosclerosis: A coronary computed tomography angiography study. J Psychosom Res, 103: 108-112. *IF: 2.947*
  30. Szelid Z, Lux A, **Kolossvary M**, Toth A, Vago H, Lendvai Z, Kiss L, Maurovich-Horvat P, Bagyura Z, Merkely B. (2015) Right Ventricular Adaptation Is Associated with the Glu298Asp Variant of the NOS3 Gene in Elite Athletes. PLoS One, 10: e0141680. *IF: 3.057*
  31. Szilveszter B, Elzomor H, Karolyi M, **Kolossvary M**, Raaijmakers R, Benke K, Celeng C, Bartykowszki A, Bagyura Z, Lux A, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2016) The effect of iterative model reconstruction on coronary artery calcium quantification. Int J Cardiovasc Imaging, 32: 153-160. *IF: 1.896*
  32. Szilveszter B, **Kolossvary M**, Karady J, Jermendy AL, Karolyi M, Panajotu A, Bagyura Z, Vecsey-Nagy M, Cury RC, Leipsic JA, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) Structured reporting platform improves CAD-RADS assessment. J Cardiovasc Comput Tomogr, 11: 449-454. *IF: 3.095*
  33. Szilveszter B, Nagy AI, Vattay B, Apor A, **Kolossvary M**, Bartykowszki A, Simon J, Drobni ZD, Toth A, Suhai FI, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2019) Left ventricular and atrial strain imaging with cardiac computed tomography: Validation against echocardiography. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2019: 1-7. *IF: 3.316*
  34. Szilveszter B, Oren D, Molnar L, Apor A, Nagy AI, Molnar A, Vattay B, **Kolossvary M**, Karady J, Bartykowszki A, Jermendy AL, Suhai FI, Panajotu A, Maurovich-Horvat P, Merkely B. (2019) Subclinical leaflet thrombosis is associated with impaired reverse remodelling after transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart

J Cardiovasc Imaging, In press: In press. doi: 10.1093/ehjci/jez256.

**IF: 5.260**

35. Varga A, Di Leo G, Banga PV, Csobay-Novak C, **Kolossvary M**, Maurovich-Horvat P, Huttli K. (2019) Multidetector CT angiography of the Circle of Willis: association of its variants with carotid artery disease and brain ischemia. Eur Radiol, 29: 46-56. **IF: 3.962**