

Artigo Original

Reconstrução tridimensional de artérias coronárias a partir da integração do ultrassom intracoronário e da angiografia convencional

Cristiano Guedes Bezerra^{a,b}, Gonzalo Daniel Maso Talou^{c,d}, Carlos Alberto Bulant^{c,d}, Breno de Alencar Araripe Falcão^{a,b}, José Mariani Jr.^{a,b}, Pablo Javier Blanco^{c,d}, Raúl Antonino Feijóo^{c,d}, Pedro Alves Lemos Neto^{a,b,*}

^a Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

^c Laboratório Nacional de Computação Científica, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, Petrópolis, RJ, Brasil

^d Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia em Medicina Assistida por Computação Científica, Petrópolis, RJ, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 16 de janeiro de 2015

Aceito em 15 de abril de 2015

Palavras-chave:

Ultrassonografia de intervenção

Angiografia

Imagem tridimensional

Aterosclerose

RESUMO

Introdução: A reconstrução tridimensional coronária com a combinação do ultrassom intracoronário e da angiografia apresenta vantagens em relação à angiotomografia de coronárias. Objetivamos apresentar a fase piloto de validação de um novo modelo de reconstrução tridimensional de artérias coronárias.

Métodos: Foram utilizados exames de angiografia e ultrassom intracoronário já realizados por indicação clínica em indivíduos com suspeita ou diagnóstico de doença arterial coronária estável. O processamento das imagens, a segmentação e a reconstrução tridimensional foram realizados seguindo metodologia específica. Para fins de caracterização geométrica, foram obtidas as linhas de centro tridimensionais.

Resultados: Foram reconstruídos três vasos, sendo duas artérias descendentes anteriores e uma artéria circunflexa. O volume da luz do vaso e a carga de placa global puderam ser visualizados com facilidade com a reconstrução tridimensional. A caracterização geométrica revelou aumento dos valores absolutos do comprimento, tortuosidade, curvatura e torsão, caracterizando uma maior complexidade da linha de centro da luz doente, em relação à linha de centro da membrana elástica externa.

Conclusões: Essa nova metodologia, que integrou angiografia convencional e ultrassom intracoronário, aumentou a praticidade das reconstruções, com ganho em acurácia volumétrica do vaso e visualização global de aspectos-chave da doença aterosclerótica, como remodelamento e distribuição da placa.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Three-dimensional reconstruction of coronary arteries based on the integration of intravascular ultrasound and conventional angiography

ABSTRACT

Keywords:

Interventional ultrasonography

Angiography

Three-dimensional imaging

Atherosclerosis.

Background: Coronary three-dimensional reconstruction with the combination of intravascular ultrasound and angiography offers advantages over computed tomography angiography of coronary arteries. The authors aimed to present the pilot phase of the validation of a new model of three-dimensional reconstruction of coronary arteries.

Methods: This study used angiography and intravascular ultrasound examinations already performed by clinical indication in individuals with known or suspected stable coronary artery disease. Image processing, segmentation, and three-dimensional reconstruction were conducted following specific methodology. For geometrical characterization purposes, tridimensional center lines were obtained.

Results: Three vessels were reconstructed: two left anterior descending arteries and one left circumflex artery. The vessel lumen volume and the overall plaque burden could be easily viewed with three-dimensional reconstruction. The geometric characterization revealed increased absolute values of length, tortuosity, curvature, and torsion, featuring a greater complexity of the center line of the diseased lumen relative to the center line of the external elastic membrane.

Conclusions: This new methodology, which integrates conventional angiography and intravascular ultrasound, has increased the practicality of the reconstructions, with a gain in volumetric accuracy of the

* Autor para correspondência: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, bloco I, 3º andar, Hemodinâmica, Cerqueira César, CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: pedro.lemos@incor.usp.br (P.A. Lemos Neto).

A revisão por pares é da responsabilidade Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

vessel and overall visualization of key aspects of atherosclerotic disease, such as plaque remodeling and distribution.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Published by Elsevier Editora Ltda.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Alguns estudos utilizam a angiografia (AX) biplanar para reconstrução tridimensional da luz da artéria coronária.^{1,2} No entanto, a AX é limitada para definir a luz do vaso. O ultrassom intracoronário (USIC) é uma técnica de imagem intravascular acurada para quantificação e localização da placa, uma vez que permite avaliar com precisão desde a camada adventícia até a camada íntima. O uso combinado do USIC e da AX oferece uma alternativa interessante para reconstrução tridimensional coronária, superando a angiotomografia de coronárias (CT) em termos de acurácia. A possibilidade de reconstruir toda a parede arterial tridimensional permite explorar as características da placa no espaço, e extraír características geométricas úteis para o estudo do desenvolvimento e progressão da placa aterosclerótica, além de poder ser utilizada em modelos computacionais de dinâmicas de fluidos, para avaliação de repercussão hemodinâmica da placa.³

Objetivamos, no presente estudo, apresentar a fase piloto de validação de um novo modelo de reconstrução tridimensional.

Métodos

Obtenção das imagens

Para desenvolvimento do método, foram utilizados AX e USIC realizados por indicação clínica em pacientes com suspeita ou diagnóstico de doença arterial coronária estável, acompanhados em duas instituições, o Hospital Sírio-Libanês e o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), ambos situados em São Paulo (SP). Após a compilação, os dados anonimizados foram analisados pela equipe de investigadores em associação com o Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), onde foram processados e integrados. O projeto de pesquisa no qual se insere este manuscrito foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Sírio-Libanês e do Hospital das Clínicas da FMUSP.

As reconstruções advindas de USIC-AX foram reprocessadas, sendo extraídas as formas geométricas do lúmen e da membrana elástica externa (MEE). Posteriormente, foram estimadas as linhas de centro e os correspondentes volumes da luz e da placa. Por fim, um conjunto de descritores geométricos, calculados a partir da linha de centro, foram usados para caracterizar as formas geométricas do lúmen e da MEE, sendo a diferença entre as linhas de centro atribuídas à presença de placa aterosclerótica.

Para a aquisição de imagens de USIC, utilizou-se o sistema iLabTM (Boston Scientific Corporation, Natick, EUA), que permitia aquisição das imagens ultrassonográficas digitalizadas em escala de cinza. Utilizou-se o cateter de ultrassonografia intracoronária Atlantis® SR Pro (Boston Scientific Corporation, Natick, EUA), que consistiu de um cateter mecânico de ultrassom com frequência de 40 MHz. Foram realizados recuos automáticos (*pullback*) do cateter de USIC no interior de sua bainha, na velocidade de 0,5 mm/s, iniciando-se no terço médio-distal em direção ao óstio da artéria, adquirindo quadros de cortes tomográficos seccionais numa taxa de 30 quadros por segundo.

A movimentação do cateter de USIC e a curvatura do vaso dificultavam a estimativa volumétrica da carga de placa. A movimentação do cateter foi corrigida, utilizando somente os quadros adquiridos na fase diastólica do ciclo cardíaco.⁴ No entanto, a incorporação da curvatura do vaso requereu a localização no espaço do cateter, para estimar a correta posição dos quadros nos cortes seccionais. Para isso, antes do início do *pullback*, eram realizadas AX ortogonais, em projeções oblíqua anterior esquerda e oblíqua anterior direita, com angulações cranial e caudal, para estimar a localização espacial do cateter e sua bainha.

Pré-processamento e segmentação

Para corrigir a movimentação do cateter devido aos batimentos cardíacos, selecionamos os quadros associados à fase diastólica final do ciclo cardíaco. O detalhamento matemático pode ser observado em publicação prévia do grupo.⁵ A escolha dessa fase se deveu à pequena movimentação do cateter, garantindo uma localização mais precisa dos quadros no espaço durante o recuo do cateter.

O estudo com USIC oferece uma fraca relação sinal-ruído (SNR, sigla do inglês *signal-to-noise ratio*), dificultando o reconhecimento da luz do vaso e da MEE e, por sua vez, da carga de placa. Para diminuir o ruído e preservar as estruturas de interesse, utilizamos um método de difusão anisotrópica.⁶

A extração da geometria do vaso (segmentação) foi realizada com um método de contornos ativos adaptado.⁷ As funções de energia especificamente usadas no processo de minimização dos contornos ativos, para extraír o contorno da luz do vaso e da MEE foram, respectivamente,

$$\mathcal{E}_{\text{lumen}} = \frac{1}{2} \int_0^1 \left(\alpha \frac{d\mathbf{v}^\ell}{ds} + \beta \frac{d^2\mathbf{v}^\ell}{ds^2} + \kappa \mathbf{F}_{\text{GVF}} \mathbf{v}^\ell + \kappa_p \mathbf{n} \mathbf{v}^\ell + \eta \gamma e^{-\frac{\|\mathbf{v}^\ell - \mathbf{v}^e\|^2}{\gamma}} \right) ds$$

$$\mathcal{E}_{\text{EEM}} = \frac{1}{2} \int_0^1 \left(\alpha \frac{d\mathbf{v}^e}{ds} + \beta \frac{d^2\mathbf{v}^e}{ds^2} + \kappa \mathbf{F}_{\text{GVF}} \mathbf{v}^e + \kappa_p \mathbf{n} \mathbf{v}^e \right) ds$$

as variáveis dessas equações estão descritas em Maso Talou⁷, Kass et al.⁸ e Xu e Prince.⁹

Para começar o processo de segmentação, a inicialização manual dos contornos foi feita no primeiro quadro da sequência das fases diastólicas finais do USIC. Os quadros subsequentes levaram em consideração os contornos do quadro anterior para se inicializar o método. Se o contorno de um quadro falhasse ou não fosse suficientemente acurado, o operador redefiniria os contornos requeridos nesse quadro e continuava o processo de segmentação.

Reconstrução tridimensional

A AX ortogonal permitiu uma visualização ótima do cateter e das bifurcações. Observando o ciclo cardíaco, extraímos dois quadros da AX em fase diastólica: um com e outro sem contraste. A ausência de contraste permitiu visualização plena do cateter de USIC. Além dessas condições, segmentamos a bainha do cateter de USIC, desde o seio aórtico até a extremidade do transdutor, com uma estratégia *snake* biplana.¹⁰ Durante inicialização do *snake*, o operador indicava apenas dois pontos na AX- a localização do transdutor e do seio aórtico-, criando uma linha reta

entre eles. Depois, a funcional de energia da *snake* era otimizada para adquirir a segmentação do cateter como uma curva paramétrica $c(s)$, $s \in [0,1]$.

O próximo passo foi localizar os contornos da luz (*SiL*) e da MEE (*SiE*) ao longo da trajetória do cateter $c(s)$. Usando o tempo de aquisição de cada quadro em fase diastólica final do ciclo cardíaco (t_i), a posição de cada quadro sobre a trajetória do cateter foi definida como:

$$Sl = \frac{t_i v_{pb}}{F_{max}}$$

onde v_{pb} é a velocidade do recuo automático e F_{max} é a quantidade de quadros durante todo o trajeto. O contorno foi apresentado no plano perpendicular a T, de acordo com o quadro de Frenet-Serret descrito por $c(s)$, sendo⁷

$$T = \frac{dc}{ds} / \left\| \frac{dc}{ds} \right\|$$

Finalmente, aplicamos a rotação sobre o eixo definido pela $c(s)$, $R(\theta)$, de forma que aumentamos o encontro entre os contornos do USIC e da luz do vaso obtida pelas projeções com contraste da AX. O ângulo θ_o , que maximizou este encontro, foi computado da seguinte maneira:

$$\theta_o = \arg \min_{\theta \in [0, 360] \subset \mathbb{Z}} |A_r - A_{AX}|$$

onde A_r e A_{AX} eram a sombra da luz projetada da geometria vascular reconstruída e a luz do vaso pela AX, respectivamente.

Caracterização geométrica

O processo de reconstrução tridimensional forneceu a configuração espacial do lúmen e da MEE (malhas de superfície) para cada instante do batimento cardíaco. Utilizando a sincronização eletrocardiográfica, as superfícies associadas aos quadros em fase diastólica final do ciclo cardíaco foram extraídas.⁵ Neste ponto, para cada paciente, existiam duas malhas de superfície a serem caracterizadas, uma associada ao lúmen e outra à MEE.

Ambas as superfícies podiam ser representadas pelas respectivas linhas de centro,¹¹ que são polilinhas tridimensionais que representavam o caminho percorrido pela artéria, com informação pontual do raio. A seguir, todas as linhas de centro foram caracterizadas, utilizando descriptores clássicos, como a curvatura e a torção ao longo da polilinha. As linhas de centro das artérias foram amplamente utilizadas para caracterizar a geometria dos vasos.¹¹⁻¹⁴

Resultados

Apresentamos, na figura 1, a reconstrução tridimensional de três vasos, sendo que os dois primeiros corresponderam à artéria descendente anterior (DA), e o terceiro, à artéria circunflexa (CX). A tabela 1 mostra os descriptores anatômicos e geométricos utilizados neste trabalho.

Cada caso foi filtrado usando o *Oriented Speckle Reducing Anisotropic Diffusion* (OSRAD), com a finalidade de diminuir o ruído (pontilhado típico das imagens de USIC), mas preservando os contornos do vaso. Foram estabelecidos os seguintes parâmetros: $\sigma = 0,7$, $\delta = 20$, $c_{max} = 0,1$ e $c_{min} = 0,5$ durante 40 repetições. Depois, o processo de segmentação do USIC foi desenvolvido fixando os parâmetros em $\alpha = 1 \times 10^{-4}$; $\beta = 2$; $\kappa = 2$; $k_p = 0,1$; $\eta = 1,5$ e $\gamma = 15$, para a luz, e em $\alpha = 1 \times 10^{-4}$; $\beta = 160$; $\kappa = 1$ e $k_p = 0$, para a segmentação da MEE.

A presença de estenoses implicou discordância entre as linhas de centro da luz do vaso e da MEE (assimetria). O volume da luz do vaso e a carga de placa global foram obtidos por meio da reconstrução tridimensional. Assumindo pouco remodelamento, em vasos saudáveis, a área da MEE foi praticamente igual à da luz; assim, a comparação da MEE com as características da luz forneceu um espectro amplo da doença aterosclerótica no vaso em questão. Na tabela 1, observamos aumento da complexidade da linha de centro da luz doente em relação à linha de centro da MEE (por exemplo: aumentos no comprimento

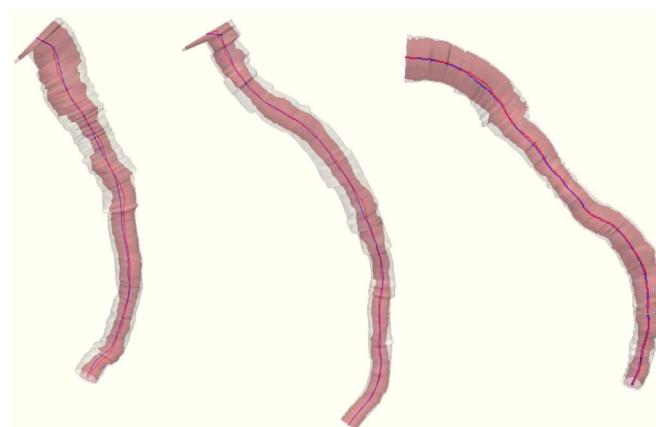


Figura 1. Da esquerda para direita, temos a reconstrução tridimensional da artéria descendente anterior (casos 1 e 2) e da artéria circunflexa, no caso 3. A luz e a membrana elástica externa estão representadas pelas linhas de centro vermelha e azul, e pelo preenchimento volumétrico rosa e branco, respectivamente.

Tabela 1

Descriptores geométricos e anatômicos. As variáveis dessas equações estão descritas em Bogunović et al.,¹² Mut et al.¹³ e Meng et al.¹⁴

Características geométricas	Caso 1: descendente anterior		Caso 2: descendente anterior		Caso 3: circunflexa	
	MEE	Luz	MEE	Luz	MEE	Luz
Número de ramos	3		6		2	
Volume da luz, mm ³	333,23		381,6		1.153,0	
Carga de placa, mm ³	304,61		424,61		496,73	
Comprimento, mm	45,85	46,43	64,02	64,81	72,00	72,72
Tortuosidade ¹²	0,12	0,13	0,15	0,16	0,15	0,16
Raio médio, mm	1,88	1,28	1,28	1,21	2,43	1,96
Relação de aspecto ¹³	24,39	36,27	35,43	53,39	29,65	37,19
Relação de curvatura, x10 ⁻³	8,80	5,54	5,86	3,33	14,7	11,1
Relação de torção ¹²	0,94	0,24	0,57	0,32	1,18	0,55
Energia de flexão ¹⁴	4,48	5,31	7,94	9,32	10,61	11,66
Energia de torção ¹⁴	334,4	229,50	779,5	759,46	1.103,13	870,65
Curvatura média, mm ⁻¹	0,04	0,04	0,038	0,04	0,04	0,04
Curvatura total, mm ⁻¹	4,3	5,00	6	6,47	6,54	7,30
Torsão média, mm ⁻¹	-0,15	-0,14	-0,1	-0,04	-0,17	-0,16
Torsão total, mm ⁻¹	20,35	23,23	34,33	33,64	38,63	42,58
Curvatura combinada média, ¹³ mm ⁻¹	0,20	0,22	0,23	0,22	0,25	0,26
Curvatura combinada total, ¹³ mm ⁻¹	22,03	24,78	36,43	36,21	40,94	45,01

MEE: membrana elástica externa.

mento, tortuosidade, curvatura total e torção). A diferença dessas características advém de lesões, mas também pode estar relacionada à presença de ramos (bifurcações).

Discussão

Em comparação com outros exames associados à reconstrução tridimensional, como a CT, esse modelo forneceu alguns pontos fortes: melhor resolução espacial da luz do vaso, e maior precisão na delimitação da parede do vaso e no detalhamento do tipo de remodelamento vascular. Ao contrário da CT, que fornece informações de toda árvore coronária, a reconstrução por USIC-AX fornece informações apenas do vaso-alvo do estudo. No entanto, esse modelo permite enxergar, no vaso em questão, a doença aterosclerótica coronária de uma forma mais acurada, por meio da precisa localização da lesão e da distribuição da placa. A integração sinérgica do USIC com a AX permite aumentar a acurácia volumétrica da luz e da parede vascular, levando em consideração as curvas e a localização espacial do vaso. Essa ferramenta tem o poder de facilitar o reconhecimento de características da doença aterosclerótica, já expostas pelo USIC (dados de MEE, remodelamento, carga de placa etc.), assim como detalhar aspectos descritos de forma insuficiente pela angiotomografia de coronárias.

A caracterização geométrica das coronárias, como exposto neste trabalho, permite pesquisas futuras, e estudo do desenvolvimento e progressão das placas ateroscleróticas. Devido ao pequeno diâmetro e ao movimento das artérias coronárias, não conseguimos medir diretamente o *shear stress*. Nesse contexto, a reconstrução tridimensional é indispensável para calcular variáveis como *wall shear stress* (WSS) ou *oscillatory shear index* (OSI), por meio da realização de simulações de dinâmica computacional. As placas ateroscleróticas estão relacionadas ao *shear stress*, tanto como causa quanto como efeito. No desenvolvimento da doença aterosclerótica, o remodelamento positivo evita o crescimento da placa para dentro da luz do vaso. Porém, quando o remodelamento falha em compensar esse crescimento, a placa irá proturdir para dentro da luz do vaso, modificando o *shear stress* (causa-efeito). O impacto biológico das mudanças do *shear stress* na composição da placa e sua vulnerabilidade ainda não são completamente conhecidos; contudo, sabe-se que as regiões da placa sujeitas a elevado *shear stress* são mais vulneráveis e possuirão capas fibrosas mais finas e frágeis, predispondo à ruptura. Portanto, um modelo robusto de reconstrução tridimensional coronária permite estudar a relação entre *shear stress*, localização e progressão da placa, além da reestenose intra-stent.

Outrossim, por meio de reconstruções tridimensionais, podemos aplicar dinâmica computacional para obtenção de velocidade de fluxo local e avaliação funcional de lesões intermediárias, por meio da simulação numérica de fenômenos hemodinâmicos (reserva de fluxo fracionada virtual).

A técnica clássica de reconstrução tridimensional coronária utilizando a fusão de USIC com AX biplanar é chamada "ANGUS". Os contornos da luz e da MEE são definidos pelo USIC, sendo que os dados da AX biplanar são usados para determinar a situação tridimensional de cada quadro de USIC. Esse procedimento foi validado e é utilizado por vários grupos de pesquisa, inclusive para avaliação de *shear stress*, em coronárias de humanos. Em comparação com o método ANGUS, o método apresentado neste manuscrito dispensa as AX biplanares, não disponíveis nos hospitais brasileiros. Também não precisamos de *gating online* com eletrocardiograma, o qual só recupera uma fase do ciclo cardíaco.⁴ Na verdade, aplicamos o *gating off-line* baseado em imagens⁵ que recuperam de 15 a 30 fases por estudo, permitindo, no futuro, reconstruções quadridimensionais (espaço e tempo). Outrossim, utilizamos *snakes biplanares*¹⁰ para a reconstrução da linha de centro do cateter (*coreline*), em vez do método de MacKay.¹⁵ Nesta alternativa proposta, a interação com o operador

consiste em indicar o início e o final do *pullback* (pontos claramente distinguíveis nas imagens de USIC), ao passo que, no método de McKay, mais de seis pontos não coplanares devem ser indicados em cada uma das duas imagens, tornando mais complexa a inicialização. Adicionalmente, *snakes biplanares* permitem uma extensão simples para utilizar AX não ortogonais.¹⁶

Conclusões

A metodologia apresentada para reconstrução dos vasos permite uma maior extração de dados comparada à clássica reconstrução por angiotomografia e otimização do processo de reconstrução, em relação ao método ANGUS. A integração sinérgica entre os estudos de angiografia e ultrassom intracoronário aumentam a acurácia volumétrica do vaso e a visualização global dos aspectos-chave da doença aterosclerótica, como remodelamento e distribuição da placa.

Fonte de financiamento

Esta pesquisa recebe suporte de agências brasileiras Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) para os centros Laboratório Nacional de Ciências da Computação (LNCC) e Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia em Medicina Assistida por Computação Científica (INCT/MACC).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Parker DL, Pope DL, Van Bree R, Marshall HW. Three-dimensional reconstruction of moving arterial beds from digital subtraction angiography. *Comput Biomed Res*. 1987;20(2):166-8.
- Wahle A, Wellnhofer E, Mugaragu I, Saner HU, Oswald H, Fleck E. Assessment of diffuse coronary artery disease by quantitative analysis of coronary morphology based upon 3-D reconstruction from biplane angiograms. *IEEE Trans Med Imaging*. 1995;14(2):230-41.
- Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Vinke R, Schuurbiers JC, de Feyter PJ, et al. Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries *in vivo*: combining 3D reconstruction from angiography and IVUS (ANGUS) with computational fluid dynamics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(10):2061-5.
- Bruining N, von Birgelen C, de Feyter PJ, Lighart J, Li W, Serruys PW, et al. ECG-gated versus non gated three-dimensional intracoronary ultrasound analysis: implications for volumetric measurements. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1998;43(3):254-60.
- Maso Talou G, Larrabide I, Blanco P, Bezerra C, Lemos P, Feijó R. Improving Cardiac Phase Extraction in IVUS Studies by Integration of Gating Methods. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015 Jun 24. Epub ahead of print.
- Krissian K, Westin CF, Kikinis R, Vosburgh KG. Oriented speckle reducing anisotropic diffusion. *IEEE Trans Image Process*. 2007;16(5):1412-24.
- Maso Talou GD. Segmentação de imagens IVUS via contornos ativos e reconstrução espaço-temporal dos vasos coronários assistida por angiografias. Dissertação de Mestrado. Petrópolis, RJ: Laboratório Nacional de Ciências da Computação; 2013.
- Kass M, Witkin A, Terzopoulos D. Snakes: Active contour models. *Int J Comput Math*. 1988;1(1):321-331.
- Xu C, Prince JL. Snakes, shapes, and gradient vector flow. *IEEE Trans Image Process*. 1998;7(3):359-69.
- Canero C, Radeva P, Toledo R, Villanueva J, Mauri J. 3D curve reconstruction by biplane snakes. In: Proceeding IEEE of 15th International Conference on Pattern Recognition, ICPR'00. Barcelona, Spain: IEEE Computer Society; September 3-8, 2000. v. 4, p. 563-6.
- Antiga L, Ene-Iordache B, Remuzzi A. Computational geometry for patient-specific reconstruction and meshing of blood vessels from MR and CT angiography. *IEEE Trans Med Imaging*. 2003;22(5):674-84.

12. Bogunović H, Pozo JM, Cárdenes R, Villa-Uriol MC, Blanc R, Piotin M, et al. Automated landmarking and geometric characterization of the carotid siphon. *Med Image Anal.* 2012;16(4):889-903.
13. Mut F, Wright S, Ascoli GA, Cebral JR. Morphometric, geographic, and territorial characterization of brain arterial trees. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2014;30(7):755-66.
14. Meng S, Geyer SH, Costa Lda F, Viana MP, Weninger WJ. Objective characterization of the course of the parasellar internal carotid artery using mathematical tools. *Surg Radiol Anat.* 2008;30(6):519-26.
15. MacKay SA, Potel MJ, Rubin JM. Graphics methods for tracking three-dimensional heart wall motion. *Comput Biomed Res.* 1982;15(5):455-73.
16. Yang J, Cong W, Chen Y, Fan J, Liu Y, Wang Y. External force back-projective composition and globally deformable optimization for 3-D coronary artery reconstruction. *Phys Med Biol.* 2014;59(4):975-1003.