



Instituto Superior Técnico, UTL  
Faculdade de Medicina de Lisboa, UL

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre  
em Engenharia Biomédica**

**RECONSTRUÇÃO E DIAGNÓSTICO 3D ECOGRÁFICO  
DA LESÃO ATEROSCLERÓTICA**

**José Carlos Rosa Seabra**

**Júri:**

Professora Doutora Maria Teresa Haderer De La Pena Stadler (Presidente)  
Professor Doutor Mário Alexandre Teles de Figueiredo  
Professor Doutor João Miguel Raposo Sanches (Orientador)  
Professor Doutor Luís Alberto da Cunha Mendes Pedro (Orientador)

Janeiro de 2007



*Aos meus pais e à minha irmã*



## *Resumo*

Esta tese propõe uma ferramenta de diagnóstico tridimensional (3D) ecográfico da lesão aterosclerótica, ao nível da bifurcação carotídea. A Aterosclerose é uma doença crónica progressiva dos vasos sanguíneos com alterações celulares e metabólicas nas paredes arteriais, que conduzem à formação de placas de ateroma, causando obstrução (estenose) da artéria. A Aterosclerose carotídea pode conduzir a acidentes vasculares cerebrais (AVC) e ataques isquémicos transitórios. Na maioria dos países ocidentais, a doença aterosclerótica, com particular incidência na carótida, é uma das principais causas de morte e incapacidade física/mental.

A ultrasonografia 2D da carótida é muito utilizada no diagnóstico da doença aterosclerótica por ser um método não invasivo e pouco dispendioso. No entanto, como as placas apresentam uma estrutura complexa com um elevado grau de assimetria, é difícil, a partir de uma imagem bidimensional (2D), avaliar com precisão o estado da lesão aterosclerótica em geral e o grau de estenose em particular. A reconstrução 3D da carótida e das placas de ateroma é a solução natural e lógica que permite ao médico estabelecer um diagnóstico mais completo e objectivo da doença e avaliar o risco de AVC. No entanto, a ecografia 3D exige equipamento especializado e dispendioso que só existe em laboratórios universitários ou instalações hospitalares recentes com equipamento de alta tecnologia.

Nesta tese é desenvolvido um método de caracterização da Aterosclerose, baseado em ecografia 3D. A técnica proposta não necessita equipamento especializado adicional além do ecógrafo tradicional. Começa-se por definir um protocolo rígido para a aquisição de secções transversais de corte da carótida, de onde são extraídas as fronteiras da carótida e das placas de ateroma. Estas são obtidas imagem a imagem, de forma semi-automática, com um algoritmo de contornos activos. Isto é, o médico pode em qualquer fase do processo visualizar e corrigir as decisões automáticas do programa.

O método de caracterização da lesão aterosclerótica é baseado em dados globais, tais como volume e extensão da placa de ateroma, grau de estenose e mediana da escala de cinzentos (GSM); e em dados locais, através de parâmetros estatísticos, como a média, mediana, variância e desvio padrão. Estes resultados permitem caracterizar a placa quanto à sua heterogeneidade e ecogenicidade, mas também identificar possíveis focos activos da doença no interior da placa. Tipicamente, todo o processo desde a aquisição das imagens à caracterização da lesão demora cerca de 1 hora, o que é um tempo perfeitamente aceitável tendo em conta as consequências importantes que daí resultam. Foram analisados três casos clínicos, e houve boa concordância entre os resultados obtidos segundo o método proposto e a caracterização 2D tradicional.

Em conclusão, a avaliação 3D ecográfica não-invasiva da lesão aterosclerótica pode ser usada para caracterizar com precisão a eco-estrutura das placas de ateroma e definir decisões clinicamente correctas para o tratamento da doença.

**Palavras-chave:** Aterosclerose, Ultrasonografia, Segmentação, Contornos Activos, Reconstrução 3D, Caracterização da Eco-estrutura da Placa.



## Abstract

This thesis proposes a three-dimensional (3D) tool for the diagnosis of the atherosclerotic lesion, at the carotid bifurcation. Atherosclerosis represents a progressive chronic disease of the blood vessels, presenting cellular and metabolic changes in the arterial wall, which lead to atherosclerotic plaque formation, causing lumen obstruction (stenosis). The presence of atherosclerosis may typically cause stroke (CVA) and transient ischemic attack. In most western countries, carotid atherosclerosis is the most frequent cause of death and physical/mental incapacity.

2D carotid ultrasound is widely used in the diagnosis of the disease as it represents a non-invasive and cheap method. However, it is extremely difficult to evaluate the risk of the disease and level of stenosis only from two-dimensional ultrasound images due to complex geometry and high level of asymmetry of the plaques. 3D reconstruction of carotid anatomy and plaques represents a natural and logical solution for the physician to have an overview about structure, geometry and localization of plaques. In consequence, it can correctly and precisely define the severity of the disease, as well as CVA risk. 3D ultrasound requires specialized and expensive equipment that only can be found in university laboratories, or few hospitals and advanced clinics with high technology equipment.

In this thesis is suggested a new technique for carotid reconstruction and atherosclerotic disease diagnosis. This method does not require any additional or specialized equipment besides the widely used 2D ultrasound system. It starts by defining a protocol for the acquisition of cross-sections of the carotid artery, from where the carotid and plaque frontiers are extracted. These are obtained image by image using a well-established method of active contours, in a semi-automatic way. This means the physician can control and correct on each step of the process the automatic decisions the program may show. The characterization of the atherosclerotic lesion is either based on global data, such as plaque volume and extension, level of stenosis and grayscale median (GSM), and local data, from statistical parameters, as mean, median, variance, standard deviation, skewness and kurtosis. These results may characterize heterogeneity and echogenicity of plaques, as well as, identify possible active *foci* of the disease inside the plaque. Typically, the whole process from image acquisition to carotid 3D visualization and plaque classification takes one hour, which is perfectly acceptable regarding the important consequences that might result from it.

Three clinical cases were analyzed and presented in this thesis, and there was a good agreement between the results obtained by the conventional 2D analysis and the proposed method. In conclusion, non-invasive ultrasonic 3D assessment of the atherosclerotic lesion can be used to accurately analyze plaque echo-structure and define correct clinical decisions for treatment of carotid atherosclerosis.

**Key-words: Atherosclerosis, Ultrasound, Segmentation, Active Contours, 3D Reconstruction, Plaque Echo-structure.**





## *Agradecimentos*

Em primeiro lugar, ao professor Luís Mendes Pedro pela sugestão da ideia que esteve na base do projecto. A sua colaboração, juntamente com a do Instituto Cardiovascular de Lisboa (ICVL) constituíram uma parte importante do projecto, quer na aquisição de imagens ecográficas, quer na validação médica dos resultados. Ao professor José Fernandes e Fernandes pela colaboração neste projecto e pelas críticas e comentários que influenciaram positivamente o trabalho.

Ao Instituto Superior Técnico, designadamente ao Departamento de Engenharia Electrotécnica e de Computadores, pelas condições e ambiente de trabalho que me proporcionaram, as quais me permitiram alcançar bons níveis de rendimento no trabalho.

Ao professor Mário Figueiredo, pelo empenho e interesse demonstrado ainda na fase inicial do projecto. Foi a primeira pessoa por parte do IST a quem apresentei o tema e objectivos do projecto e com quem discuti as etapas iniciais do mesmo.

Ao professor e amigo João Sanches, sem o qual este trabalho não teria sido concretizado. As suas opiniões, críticas, o interesse manifestado deste o primeiro momento nesta área, e a constante carga motivacional que colocou no trabalho foram sem dúvida um excelente "motor" para a evolução do mesmo.

Aos meus amigos (e a todos os que partilharam comigo a evolução deste projecto), que sempre tiveram paciência comigo, mesmo quando os aborrecia com os problemas com que me debatia no trabalho. A eles coube também o mérito de me fazerem divertir, de forma a libertar um pouco o espírito e não estar sempre a pensar em trabalho. A eles devo também uma parte do sucesso deste projecto.

Por último, mas de maior importância, à minha família, que embora não podendo estar sempre presente, constituiu um suporte emocional muito importante.



## CONTEÚDO

1. <i>Introdução</i> . . . . .	1
1.1 Aterosclerose . . . . .	2
1.2 Diagnóstico da Doença Aterosclerótica . . . . .	7
1.3 Motivação . . . . .	10
1.4 Ecografia Tridimensional . . . . .	10
1.5 Objectivos . . . . .	12
1.6 Organização da Tese . . . . .	13
1.7 Principais Contribuições . . . . .	13
2. <i>Formulação do Problema</i> . . . . .	14
2.1 Protocolo de Aquisição . . . . .	15
2.2 Dados Ecográficos . . . . .	17
3. <i>Reconstrução Tridimensional</i> . . . . .	20
3.1 Pré-processamento . . . . .	22
3.2 Segmentação . . . . .	27
3.3 Re-amostragem . . . . .	35
3.4 Ligação . . . . .	36
3.5 Alinhamento . . . . .	38
3.6 Regularização Vertical . . . . .	41
3.7 Malha de Elementos Finitos . . . . .	43
4. <i>Caracterização da Lesão Aterosclerótica</i> . . . . .	44
4.1 Indicadores de Risco . . . . .	44
4.2 Normalização de Imagens Ultrasónicas . . . . .	45
4.3 Análise da Eco-estrutura da Placa . . . . .	46
5. <i>Resultados Experimentais</i> . . . . .	50
5.1 Modelos Realísticos da Carótida e Placa de Ateroma . . . . .	51
5.2 Caracterização 3D da Lesão Aterosclerótica . . . . .	52
6. <i>Interface</i> . . . . .	57
7. <i>Conclusões e Trabalho Futuro</i> . . . . .	62
7.1 Conclusões . . . . .	62
7.2 Trabalho Futuro . . . . .	65
8. <i>Apêndice</i> . . . . .	66

## LISTA DE FIGURAS

1.1	Estrutura da parede arterial, onde se observam as diferentes camadas que a constituem. . . . .	3
1.2	Enquadramento anatómico da carótida. . . . .	3
1.3	Imagem de angiografia, onde se observa uma estenose da carótida (parede da carótida a tracejado). . . . .	4
1.4	Procedimento cirúrgico para remoção da placa de ateroma. . . . .	5
1.5	Perfis de velocidade e pressão numa estenose (à esquerda) e comportamento do fluxo sanguíneo na bifurcação (à direita). . . . .	6
1.6	Locais propícios ao aparecimento de placas ateroscleróticas. . . . .	7
1.7	Imagem de ecografia longitudinal da carótida. . . . .	7
1.8	Análise computadorizada da placa de ateroma, usando diferentes parâmetros estatísticos [13]. . . . .	9
2.1	Protocolo de aquisição manual, usando fitas metálicas. . . . .	15
2.2	Dimensões da região de interesse. . . . .	17
2.3	Imagem ecográfica ruidosa correspondente a um corte transversal da carótida primitiva. . . . .	18
2.4	Ecógrafo usado na aquisição das imagens ultrasónicas, Philips ATL HDI 5000 <sup>®</sup> . . . . .	19
3.1	Diagrama de blocos com o fluxo de processamento. . . . .	22
3.2	a) Imagem original (ruidosa). b) Imagem filtrada 1 (filtro de mediana $10 \times 10$ e gaussiano com $\sigma = 3$ ). c) Imagem filtrada 2 (critério de MAP e <i>TV edge preserving prior</i> . . . . .	26
3.3	Mapa de contornos, onde é visível a parede arterial (A) e parte da placa de ateroma (B), à esquerda. À direita, pormenor da região (C) onde se apresenta o campo GVF. . . . .	28
3.4	Segmentação automática, onde se mostram a inicialização, obtida da segmentação anterior (amarelo) e a segmentação final (azul). . . . .	31

3.5	Inicialização dos contornos activos na imagem inicial: circunferências centradas manualmente (amarelo). Evolução do contorno (a branco) até ao contorno final (azul). . . . .	31
3.6	Segmentação da bifurcação da carótida. a) Plano próximo da bifurcação; b) Sobreposição dos contornos originados nos planos anteriores; c) Fusão num único contorno; d) Segmentação final; e) Contornos resultantes em perspectiva espacial. . . . .	33
3.7	Segmentação da placa de ateroma (a primeira imagem com placa é segmentada manualmente). . . . .	34
3.8	Contornos corrigidos da parede da carótida (preto) e da placa (vermelho). . . . .	34
3.9	Correspondência de contornos contíguos (amarelo e azul). a) Início do processo, b) Correspondência final dos contornos. . . .	37
3.10	Reconstrução 3D da bifurcação. . . . .	39
3.11	Componentes horizontais (em cima) e verticais (em baixo) dos vectores de alinhamento não compensados. A compensação faz-se por subtracção da média móvel (pontos azuis). . . . .	40
3.12	Alinhamento sem (a) e com (b) subtracção da média móvel. . . .	41
3.13	Regularização vertical. Representação das geodésicas verticais (azul) em conjunto com os contornos (preto). As principais correcções são apresentadas a vermelho. . . . .	42
3.14	Malha de elementos finitos tetraédricos representando a carótida (vermelho) e a placa de ateroma (amarelo). . . . .	43
4.1	Normalização de um corte transversal da carótida. As regiões do sangue e adventícia são extraídas manualmente e os GSMs calculados. A escala é depois ajustada ( $GSM = 0$ para o sangue e $GSM = 193$ para a adventícia). . . . .	45
4.2	Caracterização 2D da lesão aterosclerótica (método tradicional). . . . .	46
4.3	a) Segmentação dos contornos da placa de ateroma. b) Reconstrução da placa em volume. . . . .	47
5.1	Carótida normal em vista tridimensional. Diferentes pontos de visão criados em ambiente de realidade virtual. . . . .	50
5.2	Representação 3D do lúmen da carótida com estenose (a) e após remoção simulada da placa (b). . . . .	51

---

5.3	Carótida doente. Diferentes pontos de visão que permitem observar em detalhe a placa de ateroma existente no interior da carótida. . . . .	52
5.4	Representação da superfície da placa de ateroma (F.C.). . . . .	53
5.5	Caracterização global da placa para efeito de diagnóstico. . . . .	54
5.6	Diagnóstico local da placa, a partir do estudo da mediana (a) e do desvio padrão (b). . . . .	56
6.1	Interface do processo de segmentação, onde o médico pode validar ou não a segmentação automática e assinalar a presença de placa de ateroma. . . . .	57
6.2	Interface que permite ao médico parametrizar o algoritmo de segmentação da carótida baseado em contornos activos. . . . .	58
6.3	Interface semelhante ao apresentado na figura anterior, mas desta vez para parametrizar o algoritmo de segmentação da placa. . . . .	59
6.4	Interface para diagnóstico da placa aterosclerótica. . . . .	60

## 1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) tem um grande impacto social e económico na sociedade moderna e é actualmente um campo de intensa investigação. Os AVCs e outros episódios trombóticos constituem a terceira causa de morte no mundo ocidental e a causa primária de incapacidade mental e física em adulto [3]. Apesar de na generalidade da Europa a cardiopatia isquémica constituir a principal causa de morte, em Portugal há resultados que sugerem ser a doença cerebrovascular a principal responsável, sendo-lhe atribuída uma taxa de mortalidade de 200 casos por 100 000 habitantes e por ano [4]. Estes dados ficam fundamentalmente a dever-se à elevada prevalência de hipertensão não controlada [5]. Este é um dos parâmetros clínicos mais relevantes na associação a AVC, juntamente com a doença carotídea oclusiva, que revelou ser também uma causa muito importante [6]. Num estudo clínico realizado [7], a prevalência de estado oclusivo da carótida em doentes avaliados por sintomatologia neurológica focal foi de 37,1% e de 21,2% em doentes assintomáticos. Estes dados confirmam o papel relevante que a doença carotídea oclusiva ocupa no contexto etiológico do acidente vascular cerebral. É por isso prioritário desenvolver novas e melhores técnicas de avaliação do risco de forma a delinear estratégias terapêuticas orientadas para cada caso. A descoberta de novas técnicas de imagiologia e o constante aperfeiçoamento das já existentes podem contribuir decisivamente para a melhoria do diagnóstico da doença e da qualidade de vida de muitos doentes.

As artérias carótidas são as principais fornecedoras de sangue ao cérebro e tecidos da face e são regularmente sujeitas ao aparecimento de depósitos na parede vascular, conhecidos por placas ateroscleróticas. A aterosclerose e em particular a libertação de fragmentos de placas que seguem na corrente sanguínea podem originar um bloqueio parcial ou completo dos vasos a jusante da lesão. Este tipo de episódio trombótico corresponde a cerca de 75% dos casos conhecidos de trombozes. A progressão lenta da doença permite uma

”janela” de oportunidade para travar esse processo antes que um episódio clínico agudo ocorra. A caracterização do estado de aterosclerose na carótida pode ser feita através de várias medidas, tais como, a espessura da camada intima-média [8], área transversal e morfologia das placas ateroscleróticas e respectivo grau de bloqueio [9].

A ecografia 2D tradicional tem sido um dos métodos mais utilizados para extrair estas medidas. Trata-se no entanto de um método pouco rigoroso que não permite ao médico ter uma visualização global das dimensões e morfologia das placas. Actualmente, a ultrasonografia é utilizada como primeiro método de diagnóstico nos doentes sintomáticos como meio de selecção dos que devem ser sujeitos a intervenção cirúrgica. Posteriormente, uma pequena fracção destes doentes é sujeita a um exame de angiografia, onde se produzem as imagens de melhor qualidade que são usadas no planeamento da operação. Portanto o rigor deste primeiro exame é crucial para o doente e tem implicações financeiras porque condiciona a decisão de novos exames e de intervenção cirúrgica.

Neste trabalho pretende-se desenvolver uma ferramenta que permita a observação da morfologia tridimensional da carótida e das placas. Esta deve também permitir a extracção de dados com relevância clínica, facilitando o planeamento terapêutico para o doente num estado muito primário da doença.

### 1.1 Aterosclerose

Os vasos sanguíneos formam um sistema fechado de tubos que transportam o sangue do coração para os tecidos do corpo, retornando-o para o coração. A doença aterosclerótica afecta de forma preponderante as camadas mais interiores da artéria, determinando o aparecimento de lesões que se caracterizam pelo espessamento da parede [10]. A parede vascular de uma artéria é constituída por 3 camadas distintas (ver Fig. 1.1) , sendo a mais interior a túnica íntima, formada por uma fina camada de células, o endotélio, que se encontra adjacente ao lúmen. As restantes camadas consistem na túnica média, composta de elastina, colagénio e células musculares lisas, e a túnica externa ou adventícia, constituída principalmente por tecido conjuntivo [11].

O sistema carotídeo localiza-se na região do pescoço e é formado pela carótida primitiva, que bifurca em carótida interna e externa (ver Fig. 1.2). Este sistema arterial, de grande elasticidade, apresenta um diâmetro interno de  $0.2 - 0.8\text{cm}$  e o seu comprimento varia entre 10 e  $20\text{cm}$  [12]. O segmento interno da carótida



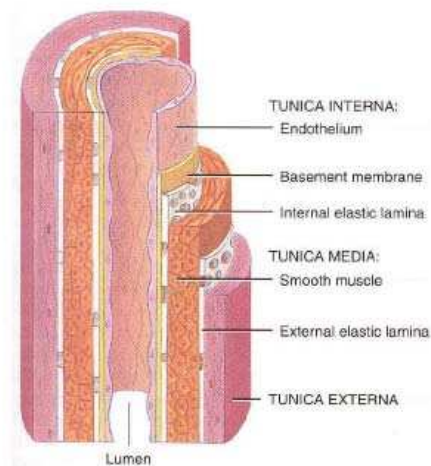


Fig. 1.1: Estrutura da parede arterial, onde se observam as diferentes camadas que a constituem.

fornece sangue às estruturas internas do crânio, irrigando uma grande porção do cérebro, e também os globos oculares, orelhas e nariz. A distribuição de sangue da carótida externa é essencialmente para estruturas exteriores ao crânio.

Portanto, como as carótidas são a maior fonte de sangue para o cérebro é vital controlar e tratar o estado aterosclerótico que altera a sua morfologia e as suas propriedades.

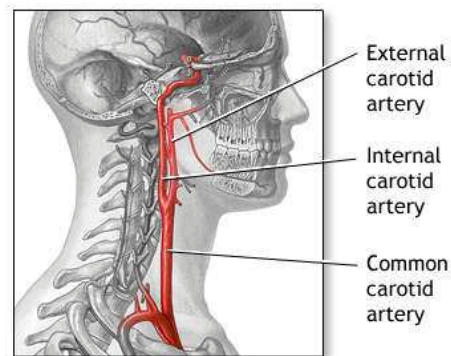


Fig. 1.2: Enquadramento anátomo da carótida.

A Aterosclerose [13] é uma doença que resulta da acumulação de substâncias lipídicas (principalmente colesterol), produtos de metabolismo celular, cálcio e outras substâncias no endotélio da parede arterial, levando em fases avançadas à formação de placas de ateroma. A doença começa quando os monócitos (um tipo de glóbulos brancos), que se encontram na circulação sanguínea, entram na

parede arterial e se transformam em células que acumulam substâncias gordas. À medida que esta acumulação aumenta dá-se um espessamento e perda de elasticidade da parede arterial. Por outro lado, a presença de placa aterosclerótica na parede vascular causa um estreitamento da carótida - estenose - que conduz ao progressivo bloqueio de sangue para o cérebro (ver Fig. 1.3).

No quadro desta doença podem surgir episódios de trombose que ocorrem quando parte do fluxo de sangue ao cérebro é interrompido abruptamente, trombose isquémica, ou quando ocorre ruptura do vaso e o sangue se espalha pelos tecidos cerebrais circundantes, trombose hemorrágica.

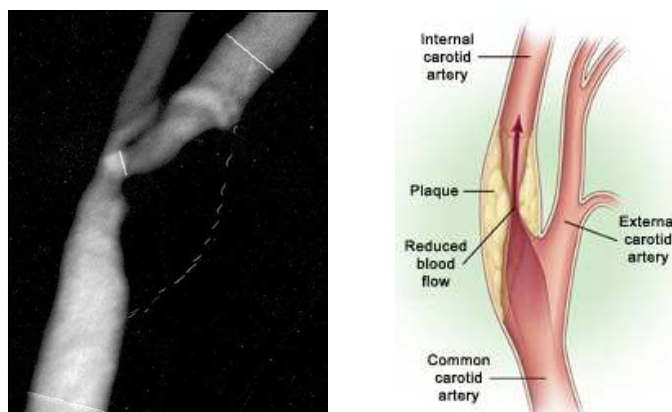


Fig. 1.3: Imagem de angiografia, onde se observa uma estenose da carótida (parede da carótida a tracejado).

A doença desenvolve-se em resposta a diferentes tipos de agressões ao endotélio. Existe um elevado número de factores que colocam um indivíduo com maior risco de doença cardiovascular: factores não controláveis, como o sexo e a idade; e factores controláveis, como elevados níveis de colesterol, hipertensão, tabaco e obesidade. Estudos demonstram ainda que os homens, em particular de idade avançada, e indivíduos com uma história familiar de doença vascular prematura, estão também mais sujeitos à doença [14].

A decisão de intervenção cirúrgica (ver Fig. 1.4), para tratamento da doença aterosclerótica, é difícil de tomar, sendo que os benefícios devem ser ponderados com os riscos inerentes a uma intervenção numa zona crítica. O grau de estenose da artéria e a presença ou não de sintomas são alguns factores importantes a considerar na tomada desta decisão.

Em comparação com o tratamento médico, a cirurgia revelou-se particularmente positiva em pessoas que já sofreram de uma trombose ou de sinais da

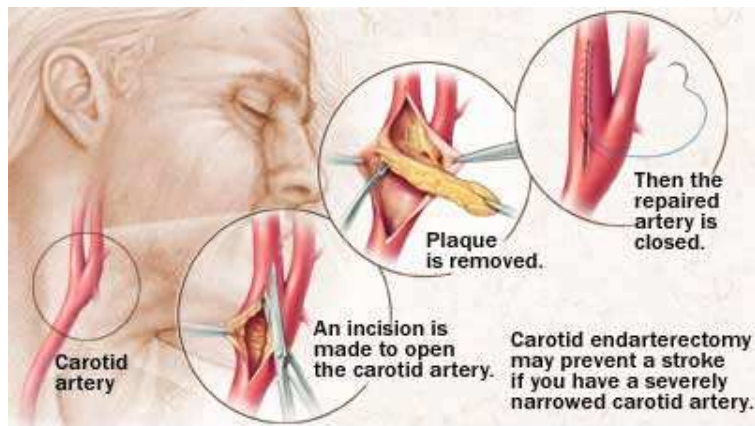


Fig. 1.4: Procedimento cirúrgico para remoção da placa de ateroma.

doença, e apresentavam um grau de estenose superior a 70%. Para um grau inferior a 50%, a terapêutica médica é aconselhada em detrimento da cirurgia.

A anatomia da carótida é composta pela carótida primitiva que se bifurca em dois ramos de menor diâmetro, formando um ângulo de 40 - 45°, a carótida interna e a externa. Observa-se a presença de uma dilatação - o bulbo carotídeo - na região de origem da ramificação carotídea interna, cujo diâmetro corresponde a cerca do dobro da carótida interna distal. A razão para este estudo incidir fundamentalmente na bifurcação carotídea deve-se à elevada prevalência da doença aterosclerótica nesta localização (20 - 40%), que compreende os últimos centímetros da carótida primitiva e os primeiros da carótida interna. A análise ultrasónica desta artéria é facilitada pelo facto de ela ser superficial e estar alinhada com o eixo longitudinal do pescoço.

Estudos realizados por Bauer e col. [15], na década de 60, e outros estudos subsequentes constataram que a localização mais frequente das placas de ateroma é a face externa do bulbo carotídeo, oposta à carótida externa, e que a estrutura anatómica da bifurcação e fenómenos hemodinâmicos tornam esta região mais susceptível a lesões precoces da aterosclerose.

Estudos levados a cabo por LoGerfo e col. [16] relacionados com a dinâmica de fluidos em modelos da bifurcação, permitiram concluir que o fluxo se faz predominantemente da carótida primitiva para a porção interna do bulbo e que existe uma zona mais interna onde os parâmetros hemodinâmicos são antagónicos aos da restante circulação, isto é, o fluxo é invertido e a sua velocidade de circulação é baixa. Ku. e col. [17] confirmaram a existência de uma zona de sep-

aração do fluxo sanguíneo após a bifurcação, sendo que na face externa do bulbo foram observados fenômenos de estase, bem como inversão e redução de velocidade do fluxo, redução da força de cisalhamento, fluxo turbulento, oscilante e redução de *clearance*, ou capacidade de eliminação de partículas. Investigações mais recentes procuraram relacionar os parâmetros hemodinâmicos descritos com possíveis factores de aterogénese, sugerindo-se as seguintes hipóteses: aumento do tempo de "residência", ou de contacto de partículas do sangue com a parede arterial, por diminuição da velocidade de fluxo, o que pode constituir um factor de activação de plaquetas; proliferação de células musculares lisas, por diminuição da força de cisalhamento, o que aumenta a secreção de "PDGF-like factor", de elevado potencial mitogénico; e/ou realinhamento celular e alterações no citoesqueleto e junções celulares com aumento da permeabilidade endotelial, devido a alterações na laminaridade e sentido do fluxo.

É necessária uma quantidade maior de energia para que o sangue atravessasse uma estenose. A constricção existente nessa região determina um gradiente de pressão elevado na região que não se encontra oclusa. Como se observa na Fig. 1.5, na região a montante da estenose o fluxo começa por aumentar a sua velocidade enquanto a pressão vai diminuindo enquanto que na região imediatamente a seguir à estenose se verifica a situação contrária. Se o ângulo da área em expansão após a estenose for demasiado elevado haverá refluxo sanguíneo. O aumento da energia na região da estenose é dissipado por forças de viscosidade e turbulência no fluxo [18].

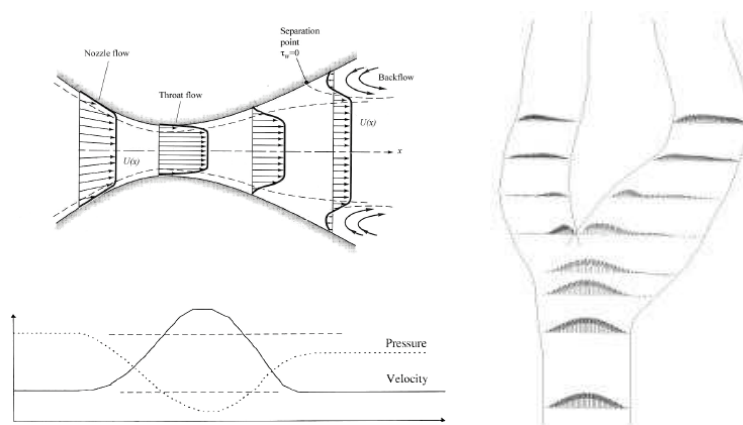


Fig. 1.5: Perfis de velocidade e pressão numa estenose (à esquerda) e comportamento do fluxo sanguíneo na bifurcação (à direita).

A bifurcação carotídea vai também alterar o perfil de velocidade de circulação. Nesta região, o perfil de velocidade sensivelmente parabólico é separado em dois. Cada uma das ramificações passa a ter um perfil de velocidade desviado para as respectivas paredes internas. Por um lado parece existir uma correlação entre o aparecimento de placa e a baixa tensão de cisalhamento nas paredes externas da bifurcação; enquanto por outro, o perfil de velocidade elevado na região interna parece ser responsável por uma lesão contínua da parede naquela região (ver Fig. 1.6).

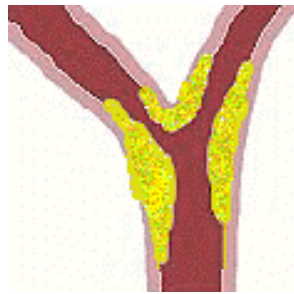


Fig. 1.6: Locais propícios ao aparecimento de placas ateroscleróticas.

## 1.2 Diagnóstico da Doença Aterosclerótica

A utilização da ultrasonografia no diagnóstico e identificação de doenças na carótida encontra-se perfeitamente estabelecida desde 1987 [19, 20, 21], e tem sido um dos principais métodos utilizados para medição directa ou indirecta dos indicadores de risco de AVC (ver Fig. 1.7).



Fig. 1.7: Imagem de ecografia longitudinal da carótida.

Existem vários estudos/ensaios que estabelecem uma relação entre características morfológicas da placa, designadamente, o grau de estenose e o risco clínico de acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório e amaurose fugaz [22]. Os mesmos estudos demonstram ainda que a endarterectomia nem sempre traz benefícios significativos e que existe a necessidade de seleccionar em rigor os doentes que necessitam de intervenção cirúrgica.

No que respeita a doentes sintomáticos, os dados de um dos principais estudos aleatorizados de larga escala (ECST) mostram que para estenoses inferiores a 30%, o risco de enfarte cerebral, se se fizer apenas a terapêutica médica (anti-agregantes plaquetários e correcção/prevenção de factores de risco coronários) é baixo e que os benefícios de uma endarterectomia carotídea são significativamente ultrapassados pelo risco de complicações peri-operatórias. Outro estudo de larga escala (NASCET) mostrou que para estenoses inferiores a 50%, os riscos peri-operatórios e os benefícios a médio e longo prazo não tinham diferenças significativas ou mesmo que os riscos seriam maiores que os benefícios.

Têm sido igualmente publicados vários ensaios sobre endarterectomia em doentes assintomáticos, designadamente os estudos ACST e ACAS. Este último mostra haver evidência científica de que, para estenoses superiores a 60%, há um discreto benefício se os doentes forem sujeitos a cirurgia, e que se mantém por 5 anos, em oposição à opção de terapêutica médica.

Quadro clínico	Número de doentes
Estenose sintomática > 70%	8
Estenose sintomática 50 – 70%	20
Estenose assintomática > 60%	83

Tab. 1.1: N° de doentes necessários a tratar (NNT) com endarterectomia carotídea para prevenir um AVC em 2 anos, por grau de estenose.

Apesar de o grau de estenose continuar a ser o principal parâmetro de decisão terapêutica para tratamento da doença e de estarem bem identificados alguns grupos de doentes nos quais a decisão a tomar encontra-se perfeitamente clarificada, existe ainda um grupo largo de indivíduos nos quais a indicação cirúrgica apresenta poucos ou nenhuns benefícios e portanto configura-se como dispensável. Como fica demonstrado na tabela 1.1, são necessários mais estudos para a identificação de subgrupos que possam beneficiar claramente de uma de-

cisão deste tipo, nomeadamente no que concerne às características ecográficas da placa de ateroma. Este aspecto é ainda mais significativo quando observamos o número de doentes assintomáticos que são necessários tratar para prevenir um AVC ao fim de dois anos.

Estudos recentes procuram avaliar o risco de uma placa aterosclerótica a partir da sua caracterização, tomando por base parâmetros de textura e ecogenicidade da placa em ecografias bidimensionais.

Geroulakos *et al* [23] testou a hipótese das características visuais das placas nas imagens ecográficas estarem intimamente relacionadas com os sintomas da doença, e que a estrutura da placa, mais do que o grau de estenose, seria um factor determinante para a ocorrência de trombose. No entanto, a avaliação feita do risco da placa é subjectiva dado que está associada à interpretação das características ecográficas da mesma. El-Barghouty *et al* [24], num estudo realizado com 94 placas propôs uma classificação computacionalmente assistida e observou igualmente a existência de uma associação entre a ecolucência da placa e a incidência de acidente vascular cerebral, o que permite inferir que esta característica morfológica parece indicar instabilidade na placa e tendência para embolia. Nicolaides *et al* usou a mediana na escala de cinzentos (GSM) em imagens ecográficas standardizadas e posteriormente Luis Pedro, na sua tese de doutoramento [13], propõe a caracterização da placa com base em diferentes parâmetros estatísticos (Fig. 1.8), introduzindo uma classificação segundo o índice de actividade da placa.

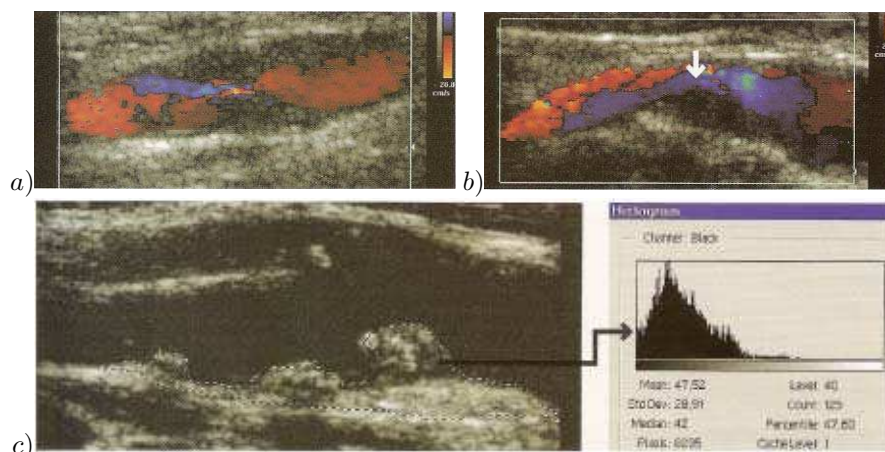


Fig. 1.8: Análise computadorizada da placa de ateroma, usando diferentes parâmetros estatísticos [13].

### 1.3 Motivação

Em resumo, a caracterização da doença aterosclerótica é actualmente feita através, por exemplo, da extracção de contornos para estimação da estenose [26, 27, 28, 29], da segmentação automática ou semi-automática para medição da espessura das camadas intima-média (IMT) [8, 30], da segmentação 2D e classificação das placas com base na sua intensidade e textura [26, 31, 32, 33, 13], ou mesmo através da utilização de técnicas especiais de filtragem para facilitar a inspecção visual por parte dos médicos [35].

Na secção anterior, foram descritos trabalhos que representam um progresso significativo na caracterização da placa de ateroma a partir de características ecográficas, no entanto, essa caracterização permanece subjectiva pois está condicionada à escolha de um plano de corte da placa. Isto significa que a avaliação da placa não reflecte a totalidade da sua estrutura mas apenas a informação circunscrita à ecografia bidimensional usada para a classificação.

O método de diagnóstico aqui proposto vem no sentido de avaliar características morfológicas e ecográficas de placas de ateroma, considerando toda a informação espacial disponível, através de ecografia tridimensional. A caracterização da lesão aterosclerótica, computacionalmente assistida, deve permitir ainda identificar focos potencialmente perigosos no interior da placa, que não seriam detectados à partida com ecografia bidimensional.

Neste sentido, procura-se criar uma ferramenta que permita auxiliar o médico na identificação de doentes que apresentam placas com elevado risco e que devem ser sujeitos a intervenção cirúrgica, separando-os dos doentes com placas estáveis, que dispensam a cirurgia, bem como o risco e os encargos financeiros inerentes à mesma.

### 1.4 Ecografia Tridimensional

A ecografia 3D utiliza uma sequência de imagens correspondendo a diferentes posições e orientações da sonda ultrasónica. Com base na informação de posição da sonda é possível calcular a posição espacial de cada pixel da imagem de forma a construir um volume, contendo a região de interesse (ROI) [36, 37], que descreve a anatomia da carótida e das placas. A manipulação da sonda pode ser: mecânica, através de dispositivos motorizados que a deslocam, ou de mãos livres, em que a sonda é manipulada livremente pelo médico. Em ambos os



casos (no varrimento mecânico por vezes é dispensável) existe um localizador espacial acoplado à sonda que permite registar, em cada momento, a sua posição e orientação. Estes localizadores podem ser mecânicos [38], electromagnéticos [39] ou ópticos [40].

As abordagens tradicionais utilizadas em ecografia 3D para reconstrução da carótida e das placas ateroscleróticas são em geral manuais ou semi-manuais, do tipo reconstrução de superfície (*surface rendering*) [41] e pertencem a uma de duas classes de algoritmos: 1) extracção dos contornos da carótida e das placas nas imagens ecográficas originais, seguida da construção de uma malha 3D de elementos finitos que representa as suas fronteiras [42, 43, 44, 45] ou 2) construção de um volume denso a partir das imagens ecográficas seguida de uma segmentação através de métodos simples, como por exemplo a segmentação por limiar (*thresholding*), ou através de métodos mais complexos como as superfícies deformáveis [46, 47, 48, 49]. Uma outra abordagem para a reconstrução 3D, a partir de imagens ecográficas designa-se por reconstrução de volume (*volume rendering*) e utiliza as imagens ecográficas para estimar a anatomia em toda a ROI [45] e não apenas as fronteiras dos objectos, como no caso da reconstrução de superfícies. No caso de um varrimento mecânico é possível obter um conjunto denso de secções de corte que quando sobrepostas preenchem totalmente a ROI [46].

No caso da ecografia 3D de mãos livres o problema é mais complicado porque os dados estão menos estruturados, isto é, não é possível garantir uniformidade na aquisição das secções de corte nem imobilidade total do doente e dos órgãos inspeccionados, podendo designadamente, haver zonas não observadas ou observadas várias vezes.

Concretizando, os algoritmos de reconstrução do volume têm normalmente que realizar 3 operações: 1) Redução de ruído: as imagens ecográficas têm normalmente uma baixa qualidade (baixa relação sinal ruído) e estão corrompidas por um tipo de ruído multiplicativo, chamado *speckle* [50, 51]. Em [35, 52] são descritos e apresentados vários tipos específicos de filtros para imagens ecográficas. 2) Alinhamento: os erros de medição da posição e orientação da sonda ultrasónica ou as deformações e deslocações dos órgãos durante o exame conduzem a inconsistências entre as várias imagens que se traduzem no aparecimento de artefactos no volume reconstruído. Para os eliminar é em geral necessário corrigir estes desalinhamentos [53] através de operações de ali-

nhamento (*register*) [54]. 3) Interpolação: se o espaçamento entre planos é muito grande, no caso do varrimento mecânico, ou algumas zonas não são observadas (ou são observadas várias vezes), no caso da aquisição de mãos livres, é necessário preencher os espaços vazios. Portanto, o algoritmo de reconstrução deve ser capaz de interpolar os dados de forma a preencher as regiões vazias e a combinar a informação proveniente de vários planos de corte nas regiões em que existem várias intersecções. Estas operações são em geral feitas em diferentes etapas do algoritmo de reconstrução [55, 56, 57].

### 1.5 Objectivos

Este trabalho [58] propõe um método de reconstrução e segmentação 3D da carótida e das placas ateroscleróticas usando uma metodologia de reconstrução de superfícies (*surface rendering*) com base em sequências de imagens ecográficas adquiridas pelo médico. É proposto um protocolo rígido de aquisição sendo desta forma dispensado o localizador espacial que fornece os parâmetros de posição e orientação da sonda. O objectivo principal é o de produzir uma ferramenta interactiva, de fácil manipulação, que permita efectuar uma análise 3D da doença aterosclerótica e que possa ser utilizada em qualquer instalação médica que possua equipamento ecográfico, sem depender de equipamento especializado, apenas disponível em laboratórios universitários ou instalações hospitalares de alta tecnologia.

Serão utilizadas superfícies deformáveis [59, 60, 61] para segmentar o volume reconstruído de forma semi-automática. Em iterações sucessivas o médico pode repetir o processo de convergência do algoritmo alterando o ponto de partida, gerado na iteração anterior. Além da segmentação o algoritmo deverá realizar a classificação das placas de acordo com a textura e intensidade, seguindo critérios descritos na literatura [31, 32, 35, 13].

O trabalho desenvolve-se nas seguintes fases:

1. Aquisição de imagens ultrasónicas 2D.
2. Pré-processamento.
3. Segmentação e extracção de contornos.
4. Regularização dos contornos.
5. Correspondência de contornos.

6. Alinhamento.
7. Alisamento ou regularização vertical.
8. Malha de elementos finitos.
9. Classificação das placas.

Todas estas operações são implementadas em *MatLab* e incorporadas numa aplicação que contém uma interface com o médico que lhe permite acompanhar, influenciar e visualizar os resultados da reconstrução. São ainda fornecidas medidas calculadas automaticamente sobre os estado da doença, designadamente, bloqueio máximo (estenose máxima), volume da placa e nível de ecogenicidade. Adicionalmente, é possível identificar regiões na placa com diferentes graus de risco, para isso especificando diferentes parâmetros de textura.

### 1.6 Organização da Tese

A tese encontra-se organizada em 7 capítulos dos quais o primeiro é a Introdução e o último são as Conclusões e Trabalho futuro. No capítulo 2 formula-se o problema e enunciam-se as principais dificuldades. No capítulo 3 descrevem-se as soluções utilizadas nas várias etapas da reconstrução. O capítulo 4 aborda o problema da caracterização das placas de ateroma, descrevendo os critérios de caracterização utilizados. No capítulo 5 apresentam-se alguns resultados experimentais de reconstrução e caracterização com validação médica e na secção 6 descreve-se o interface gráfico, desenvolvido juntamente com a ferramenta de diagnóstico proposta.

### 1.7 Principais Contribuições

Esta tese apresenta as seguintes contribuições:

1. Um método de reconstrução tridimensional da lesão aterosclerótica, com base na segmentação semi-automática dos contornos das regiões de interesse, utilizando um método de contornos activos.
2. Um método de caracterização dos parâmetros de eco-estrutura da placa aterosclerótica, com base na informação tridimensional da placa.
3. Um interface gráfico intuitivo que permite ao médico diagnosticar a lesão, visualizá-la e estudar os indicadores de risco mais importantes da doença.

## 2. FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

Este trabalho descreve o conjunto de procedimentos e algoritmos que permite a obtenção de representações 3D da anatomia da carótida e das placas de ateroma a ela associadas a partir de imagens ecográficas. O objectivo principal é o de fornecer ao médico uma ferramenta auxiliar de diagnóstico da doença com vista à avaliação, tão rigorosa quanto possível, do risco de AVC e da necessidade de intervenção cirúrgica.

A correcta avaliação destes dois aspectos é de extrema importância de um ponto de vista clínico, em primeiro lugar, mas também financeiro, já que a decisão errada de intervenção cirúrgica acarreta encargos financeiros significativos.

O método proposto permite a reconstrução da zona central da carótida, onde esta se bifurca nas carótida interna e externa, e onde é mais provável a formação de placas. Pretende-se, desta forma, avaliar as dimensões, morfologia e características de textura das placas de ateroma, através da visualização das suas fronteiras conjuntamente com as da artéria carótida às quais estão ligadas.

Com vista a permitir a maior flexibilidade possível na utilização do método, optou-se por não recorrer a qualquer tipo de localizador espacial, que é normalmente necessário neste tipo de aplicações, mas que é um equipamento especializado e dispendioso. Desta forma a análise 3D do estado aterosclerótico da bifurcação da carótida pode ser realizada a partir sequências de imagens ecográficas obtidas na maioria dos consultórios que tenham um vulgar sistema de ecografia, com a possibilidade de gravação em disco (rígido, óptico, *DVD*, etc.) das imagens.

A não utilização do localizador espacial implica o estabelecimento de um protocolo rígido de aquisição das imagens que será descrito na secção seguinte.

O método de reconstrução da carótida e da placa é semi-automático no sentido em que o médico pode introduzir correcções nas fases intermédias de forma a guiá-lo para a solução medicamente correcta. Este é desenvolvido na linguagem de programação e cálculo científico, *MatLab*<sup>®</sup>, versão 6.5.1. A anatomia

da carótida e a morfologia das placas são observadas e analisadas com recurso a uma ferramenta de visualização tridimensional (*V-Realm Builder*<sup>®</sup>), versão 2.0, em ambiente de realidade virtual (VRML). O algoritmo também permite o cálculo automático de alguns parâmetros clinicamente relevantes relacionados com o risco de AVC, como sejam o grau máximo e médio de estenose e a localização onde ocorre e o volume total da placa aterosclerótica.

As imagens foram obtidas no Instituto Cardio Vascular de Lisboa pelo Prof. Luís Mendes Pedro (médico) que também fez a validação médica dos resultados obtidos.

### 2.1 Protocolo de Aquisição

A sequência de imagens utilizada na reconstrução da anatomia da carótida é obtida manualmente pelo médico, sem a ajuda de sistemas de varrimento mecânico nem informação de posição e orientação da sonda ultrasónica. Portanto, durante a fase de aquisição, o doente deve manter-se imóvel e o médico deve deslocar a sonda de forma linear e com uma velocidade tão constante quanto possível. Este movimento realiza-se ao longo da parte lateral do pescoço desde a base do crânio até à base do pescoço, num percurso de aproximadamente 8 cm, e a pressão exercida pela sonda deve ser constante. Durante este percurso, a orientação da sonda deve ser mantida tão estática quanto possível de forma a manter as secções de corte paralelas (ver Fig. 2.1). No entanto, pequenas variações na orientação da sonda não constituem um problema grave pois podem ser compensadas posteriormente na fase de alinhamento, que será descrita no capítulo seguinte.

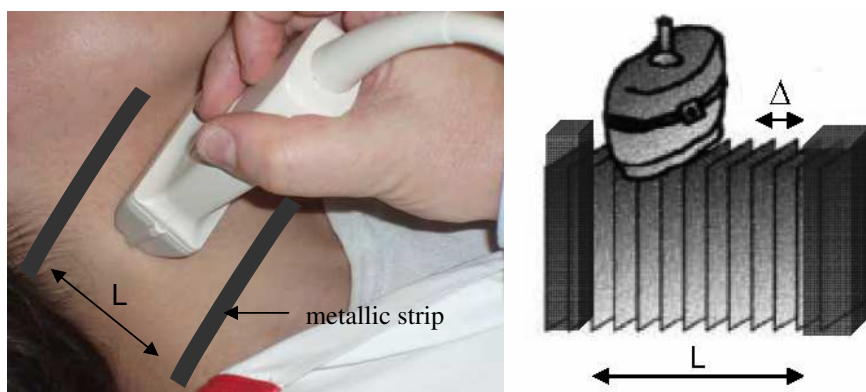


Fig. 2.1: Protocolo de aquisição manual, usando fitas metálicas.

Como veremos de seguida, pequenas variações na velocidade de varrimento não conduzem a erros significativos. São utilizadas duas fitas metálicas para delimitar o percurso da sonda. Estas fitas estão afastadas de uma distância conhecida e aparecem nalgumas das imagens da sequência, (ver Fig. 2.1), sendo possível, desta forma, conhecer as secções de corte que correspondem à zona a inspeccionar.

Analisemos agora o efeito das variações da velocidade de varrimento nos erros de posição. Para isso modelamos as variações de velocidade em torno de uma velocidade ideal constante,  $V$ , através de uma variável aleatória normalmente distribuída de média nula e variância  $\sigma_V^2$ ,

$$v(n) = V + \eta \quad (2.1)$$

em que  $\eta \sim \mathcal{N}(0, \sigma_V^2)$ . Portanto, a posição da sonda ao longo do tempo é

$$s(n) = \sum_{i=0}^{n-1} v(i)T = s(n-1) + v(n-1)T = s(n-1) + VT + \eta T \quad (2.2)$$

em que  $T$  é o período de amostragem. A posição expectável no instante  $n$  é

$$E[s(n)] = s(n-1) + VT = (n-1)VT \quad (2.3)$$

porque  $E[\eta] = 0$ . O segundo momento é

$$E[s(n)^2] = E[[s(n-1) + VT + \eta T]^2] = s(n)^2 + E[\eta^2]T^2 \quad (2.4)$$

e portanto o desvio padrão da posição é

$$\sigma_s = \sqrt{E[s(n)^2] - [E[s(n)]]^2} = \sigma_V T. \quad (2.5)$$

Concretizando, temos os seguintes valores típicos: comprimento do percurso de aquisição,  $\Delta_z = 8cm$ , número de imagens dentro do percurso,  $N = 60$ , desvio padrão das variações de velocidade igual a 10% da velocidade média  $V$ ,  $\sigma_V = 0.1V$ , ritmo de aquisição das imagens=30 fps,  $T = 1/30 = 33$  ms e o tempo total de varrimento do percurso é  $NT = 2sec$ . Portanto,  $V = 8cm/2sec = 4cm/sec$  e

$$\sigma_s = \sigma_V T = 0.1 \times 4 \times 33ms \approx 0.015cm \quad (2.6)$$

O desvio padrão do erro de posição, para variações de velocidade da ordem dos 10% da velocidade média, é inferior a meio milímetro, o que constitui um valor perfeitamente aceitável numa estrutura de comprimento total de 8cm.

## 2.2 Dados Ecográficos

Foram realizados aleatoriamente exames de ultrasonografia, e seleccionaram-se apenas aqueles cujas ecografias possibilitavam a extracção dos contornos, uma vez que em alguns exames a reconstrução tridimensional revelou-se extremamente difícil devido à qualidade das imagens. Foram seleccionadas duas sequências para reconstrução: uma relativa a uma carótida saudável (J.S. 23 anos) e a outra pertencente a um doente assintomático (F.C. 65 anos).

Neste trabalho assumimos que as imagens adquiridas segundo o protocolo descrito anteriormente correspondem a secções de corte paralelas e distanciadas umas das outras de

$$\delta_z = \Delta_z / (N - 1) \quad (2.7)$$

em que  $N$  é o número de imagens e  $\Delta_z$  é o comprimento total do percurso. Os erros devido a variações de velocidade são pouco significativos, como vimos, e menos relevância têm devido à geometria cilíndrica da carótida. Os erros devido a variações da orientação ou a variações de pressão ao longo do exame são compensados pelo alinhamento.

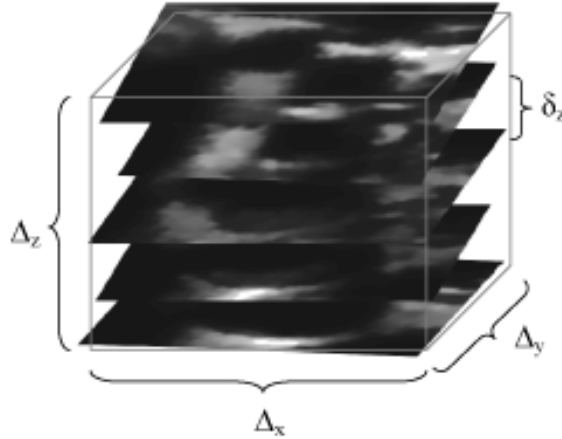


Fig. 2.2: Dimensões da região de interesse.

As dimensões dos *pixels* são extraídas das próprias imagens ecográficas que têm uma escala que permite conhecer as dimensões reais da imagem segundo as duas direcções, largura e altura.

Assim, a posição 3D de cada *pixel* da imagem pode ser calculada através de

$$x_{i,j}^p = (i\delta_x, j\delta_y, p\delta_z) \quad (2.8)$$

em que  $p$  é o índice da imagem,  $\delta_x$  e  $\delta_y$  são as dimensões dos *pixels* e são constantes para todas as imagens e  $\delta_z$  é estimado usando (2.7), tal como está representado na Fig. 2.2.

As imagens ecográficas apresentam uma baixa relação sinal ruído e estão corrompidas por um tipo de ruído multiplicativo designado por ruído *speckle* [34, 35], que se caracteriza pelo aparecimento de um padrão granulado na imagem, tal com está representado na Fig. 2.3. O *speckle* não é um verdadeiro ruído, segundo o sentido que se atribui a ruído em engenharia, pois a sua textura contém muitas vezes informação útil sobre a imagem. No entanto, é o factor principal que limita a resolução de contraste nas imagens ultrasónicas.

Relativamente à escolha de frequência a usar na sonda ultrasónica, sabe-se que frequências elevadas estão associadas a uma maior resolução (resolução espacial corresponde a metade do comprimento de onda), contudo fazem aumentar a atenuação ou capacidade de penetração nos tecidos (associada a perda de energia do feixe por fenómenos de dispersão, refração e absorção). No caso presente, como a carótida é uma estrutura superficial, é possível utilizar sondas ultrasónicas de frequência elevada, entre 8 e 12 MHz, sem que tal facto afecte significativamente a penetração do feixe nos tecidos. Portanto, neste caso, as imagens são de melhor qualidade do que as que se utilizam em obstetrícia ou cardiologia, em que as frequências utilizadas pertencem à gama dos 2 a 5 MHz.



Fig. 2.3: Imagem ecográfica ruidosa correspondente a um corte transversal da carótida primitiva.

Todos as aquisições foram feitas usando um ecógrafo ATL HDI 5000<sup>®</sup>, de marca Philips<sup>®</sup>, ao qual se acoplou um transdutor linear L12-5 multi-frequência



a funcionar na banda 5 a 12MHz (ver Fig. 2.4). As imagens foram recolhidas na configuração B-mode (*Brightness mode*), com a confirmação da presença de placa de ateroma a ser feita por Doppler complementar. Os dados são depois gravados em CDs, em formato AVI (*Audio Video Interleave*) e cada exame ocupa cerca de 80MB. As imagens adquiridas são depois cortadas, seleccionando-se apenas a região de interesse, isto é, onde é visível a carótida, por forma a reduzir o custo computacional associado ao pré-processamento que é efectuado.



Fig. 2.4: Ecógrafo usado na aquisição das imagens ultrasónicas, Philips ATL HDI 5000<sup>®</sup>.

Segue-se um processo de segmentação cujo resultado final é uma representação 3D das fronteiras da carótida e das placas. O algoritmo também calcula automaticamente algumas medidas com relevância médica no que respeita à avaliação do risco de AVC, tais como: grau médio e máximo de estenose e localização e volume da placa aterosclerótica. É ainda possível classificar a placa detectada segundo parâmetros de textura, tais como a ecogenicidade e heterogeneidade da placa.

### 3. RECONSTRUÇÃO TRIDIMENSIONAL

Este capítulo descreve o algoritmo de reconstrução e segmentação da anatomia da carótida e das placas de ateroma a ela associadas.

O algoritmo pretende fornecer ao médico uma ferramenta de visualização 3D [62] da anatomia da carótida na sua zona intermédia, onde ela se ramifica, de forma a permitir uma análise mais rigorosa da doença aterosclerótica relativamente à técnica tradicional de ecografia 2D.

As técnicas de reconstrução 3D classificam-se, tradicionalmente, em duas grandes classes: 1) reconstrução de superfícies (*surface rendering*) [63] e 2) reconstrução de volume (*volume rendering*) [64]. No primeiro caso são extraídos pontos ("features", p. ex. contornos) das várias imagens e que posteriormente são utilizados para construir malhas de elementos finitos ou outros tipos de estruturas tridimensionais. A visualização 3D destas estruturas fornece uma perspectiva global do objecto inspeccionado que antes apenas era visível parcialmente nas imagens originais. A segunda classe de algoritmos de reconstrução, a reconstrução de volume, utiliza a totalidade das imagens, e não apenas alguns pontos, para estimar um conjunto denso de pontos de uma região 3D. Neste caso, o volume de dados é maior e a informação anatómica disponível não é apenas a da fronteira dos objectos mas também o seu interior e exterior. Enquanto no segundo caso não está implícita nenhuma operação de segmentação, já na reconstrução de superfícies é sempre necessário proceder a um tipo de segmentação na selecção dos pontos extraídos das imagens 2D e utilizados na construção das malhas de elementos finitos.

Nesta tese iremos usar a primeira aproximação para obter as representações tridimensionais da anatomia da artéria e das placas. No entanto, na fase de classificação das placas, que será descrita no próximo capítulo, iremos utilizar a segunda aproximação de reconstrução de volume, pois o interior das placas tem informação clínica relevante para a análise estatística que é efectuada.

Os vários processos, encadeados, que conduzem à obtenção da representação

3D da anatomia da carótida e das placas são resumidos seguidamente e estão representados no diagrama da Fig. 3.1.

1. **Pré-processamento.** Este bloco é responsável pela redução de ruído nas imagens ecográficas [34, 35].
2. **Segmentação.** Nesta fase, os contornos da carótida e das placas são segmentados com o algoritmo de contornos activos *Gradient Vector Flow* (GVF) [2, 65], com assistência manual do médico. Os contornos obtidos nesta fase são re-amostrados de forma a serem suavizados e os respectivos pontos ficarem equiespaçados. O interior dos contornos que definem as placas é também guardado de forma a ser utilizado posteriormente na fase de classificação.
3. **Re-amostragem.** Nesta fase, os vários contornos obtidos a partir do algoritmo de contornos activos são alisados e re-amostrados de forma a terem o mesmo número de pontos equiespaçados. Esta operação é importante para a fase seguinte de ligação entre contornos pertencentes a imagens consecutivas.
4. **Ligação.** Os vários contornos obtidos das várias imagens são alinhados aos pares, usando o método de *Iterative Closest Point* (ICP) [66] e os pontos correspondentes são ligados entre si.  
  
A zona da bifurcação necessita de um tratamento especial já que o alinhamento e ligação de contornos constituem operações mais complicadas que as executadas nos troços anteriores e posterior da carótida, com uma estrutura tubular, topologicamente mais simples.
5. **Alinhamento.** Nesta fase os vários contornos ligados são alinhados de forma a compensar as pequenas alterações de posição da sonda, variações de pressão ou deslocamentos dos tecidos durante a fase de aquisição.
6. **Regularização vertical.** Este procedimento destina-se a suavizar a superfície ao longo da direcção vertical, já que no ponto 3 se fez o alisamento ao longo do contorno.
7. **Malha de elementos finitos.** Na última fase da reconstrução, são geradas malhas de elementos finitos, partindo da informação espacial dos pontos que definem os contornos e da forma como estes se ligam. São

usados elementos triangulares e tetraédricos, aplicando efeitos de luminosidade, sombra e transparência.

Os principais blocos funcionais do algoritmo construído são descritos em pormenor nas secções seguintes.

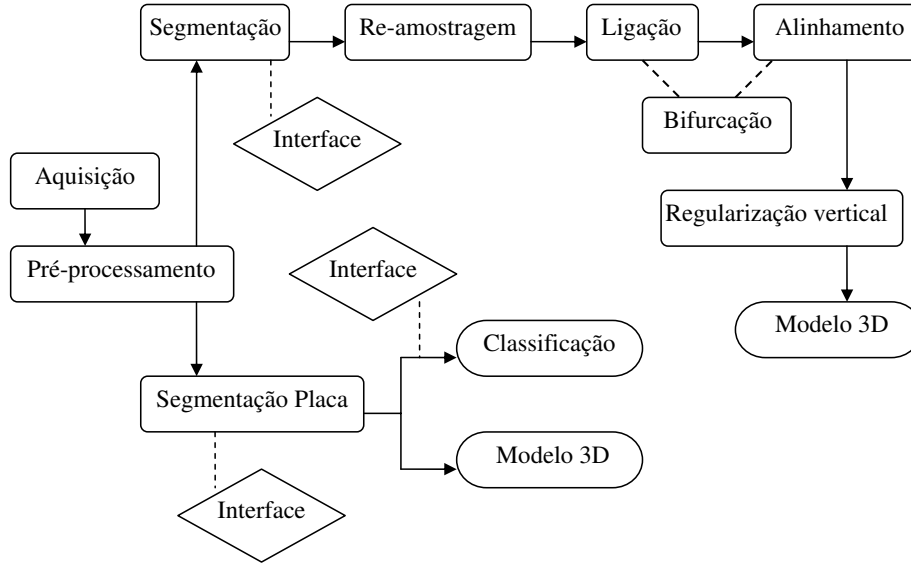


Fig. 3.1: Diagrama de blocos com o fluxo de processamento.

Todo o processamento anterior produziu um conjunto de pontos da superfície da carótida e das placas, ligados e suavizados. Toda essa informação é finalmente organizada no formato normalizado VRML [67], que permite que o objecto obtido possa ser visualizado na maioria das aplicações de visualização 3D, que aceitam normalmente este tipo de formato de dados. A última fase do processamento corresponde à classificação das placas através da análise do seu interior que será descrita no capítulo seguinte.

### 3.1 Pré-processamento

As imagens ecográficas são em geral de baixa qualidade (baixa relação sinal ruído) e estão corrompidas por um tipo de ruído multiplicativo chamado *speckle* [34, 35], já descrito anteriormente e que está normalmente associado a processos que utilizam radiação coerente, tais como Laser[50], SAR[68, 69] ou ultrassom[51].

Nos últimos anos têm sido propostos algoritmos para lidar com este tipo de ruído que no caso das imagens ecográficas é particularmente severo.

Técnicas tradicionais de filtragem linear no domínio da frequência [70] não permitem obter resultados satisfatórios devido à severidade e ao carácter multiplicativo do ruído presente nas imagens ecográficas. Pelo contrário, técnicas de filtragem baseadas na representação multi-escala das imagens, designadamente através da utilização da transformada de wavelet [71, 72], têm mostrado ser computacionalmente eficientes e eficazes na redução do ruído. Técnicas de filtragem estatística, designadamente Bayesiana, também têm sido utilizadas com sucesso [73, 74] apesar de serem em geral pesadas do ponto de vista computacional. Uma classe eficiente de algoritmos que permite lidar com o *speckle* designa-se por composição espacial (*spatial compound*) [75]. Estes algoritmos utilizam estatísticas apropriadas, p.ex. médias, para combinar a informação proveniente de várias imagens ecográficas, com diferentes posições e orientações, de forma a estimar o valor da refração acústica numa dada posição de interesse. Estas técnicas são no entanto computacionalmente pesadas e exigem grande quantidade de dados. Em [35] são descritos alguns algoritmos rápidos baseados em operações locais muito simples que permitem obter resultados com um elevado quociente atenuação de ruído/tempo de processamento. Neste trabalho começou-se por utilizar um destes filtros, não lineares, chamado filtro de mediana, por ser simples e eficiente do ponto de vista computacional.

O filtro de mediana [76, 77] substitui cada pixel original pela mediana do conjunto formado por ele próprio e pelos *pixels* da sua vizinhança. A forma como este conjunto é formado e a dimensão da vizinhança utilizada condiciona o resultado e pode variar ao longo da imagem de forma adaptativa [78, 79]. Este tipo de filtro permite reduzir uma parte significativa do ruído, como por exemplo, os *pixels* com intensidade muito diferente da sua vizinhança e que aparecem esporadicamente nas imagens são descartados.

Numa primeira fase, utilizou-se um filtro de mediana não adaptativo baseado numa janela  $10 \times 10$  centrada no pixel a filtrar. A imagem obtida com o filtro de mediana, não linear, é seguidamente filtrada com um filtro linear Gaussiano, através da convolução da imagem com uma máscara Gaussiana com simetria circular e parâmetro,  $\sigma = 3$ . A Fig. 3.2b representa o resultado da filtragem usando a combinação dos dois filtros, aplicados na imagem original (ver Fig. 3.2a). Observa-se uma clara redução de ruído mas também uma suavização dos

contornos. Este efeito não é desejável e pretendeu-se então utilizar técnicas mais avançadas que permitam preservar melhor os contornos. De seguida, foi aplicado um algoritmo de *denoising* rápido e eficiente do ponto de vista computacional, que se baseia no algoritmo bayesiano, descrito em [80].

O processo de *denoising* usa o critério de *máximo a posteriori* (MAP), com um *total variation (TV) edge preserving Gibbs prior*. O método é formulado como uma tarefa de otimização cuja solução é encontrada resolvendo a equação de Lyapunov [81]. Esta equação é muito importante em Teoria de Controlo, designadamente em análise de estabilidade, controlo otimizado e estocástico. Assim, foram propostos algoritmos eficientes que permitem resolver esta equação [82, 83, 84] que podem também ser implementados em algoritmos de *denoising*.

A solução de MAP é obtida da seguinte forma,

$$F = \arg \min_F \left[ \underbrace{E_Y(Y, F) + E_F(F)}_{E(Y, F)} \right] \quad (3.1)$$

onde  $E(Y, F)$  é uma função de energia,  $E_Y(Y, F)$  corresponde ao termo de *data fidelity*,  $E_F(F)$  é o *prior*,  $F$  é uma matriz  $N \times M$  que representa a imagem filtrada a ser estimada e  $Y$  é a imagem ruidosa de dimensão  $N \times M$ .

Usando o critério de MAP, o termo de *data fidelity* é  $E_Y = -\log p(Y|F)$  e o termo de *prior*, é nesta tese, obtido a partir de uma distribuição de Gibbs, que é equivalente a modelar  $F$  como um campo de Markov aleatório (MRF) [85],

$$E_F(F) = \alpha TV(F) \quad (3.2)$$

onde  $\alpha$  é o parâmetro para controlar a força de regularização e  $TV(F)$  é a *Total Variation (TV)* [86] do campo  $F$ , definida como,

$$TV(F) = \sum_{i,j} g_{i,j} \quad (3.3)$$

onde  $g_{i,j}$  é a magnitude do gradiente no pixel  $f_{i,j}$ , que pode ser aproximado usando diferenças de primeira ordem,

$$g_{i,j} = \sqrt{(f_{i,j} - f_{i-1,j})^2 + (f_{i,j} - f_{i,j-1})^2}. \quad (3.4)$$

Assumindo independência estatística das observações e uma distribuição de Rayleigh,

$$p(y_{i,j}|f_{i,j}) = (y_{i,j}/f_{i,j})e^{-y_{i,j}^2/2f_{i,j}} \quad (3.5)$$

para modelar o ruído multiplicativo que afecta as imagens ultrasónicas, a função de energia é a seguinte,

$$E_Y = - \sum_{i,j} \left[ \log \left( \frac{y_{i,j}}{f_{i,j}} \right) - \frac{y_{i,j}^2}{2f_{i,j}} \right]. \quad (3.6)$$

A minimização de  $E(Y, F)$  em relação a  $F$  é obtida resolvendo o conjunto seguinte de equações,

$$\frac{\partial E(Y, F)}{\partial f_{i,j}} = \frac{\partial E_Y(Y, F)}{\partial f_{i,j}} + \frac{\partial E_F(F)}{\partial f_{i,j}} = 0 \quad (3.7)$$

para  $0 \leq i \leq N - 1$  e  $0 \leq j \leq M - 1$ . A função de energia (3.1) pode ser minimizada iterativamente a partir da resolução de um conjunto de equações quadráticas, usando o algoritmo de *majorize/minimize (MM)* [74]. As equações (3.7) podem ser reescritas [81] em formato matricial

$$W(F) \cdot (F - F^{ML}) + 2\alpha(AF + FB) = 0 \quad (3.8)$$

onde "  $\cdot$  " é o produto de Hadamard,  $[F^{ML}]_{i,j} = y_{i,j}^2/2$  é a estimativa de máxima verosimilhança e  $[W]_{i,j} = g_{i,j}/f_{i,j}^2$ .  $A = \theta_v^T \theta_v$  e  $B = \theta_h^T \theta_h$ , onde  $\theta_v$  e  $\theta_h$  são operadores de diferença de dimensões  $N \times N$  e  $M \times M$  respectivamente, com a estrutura seguinte

$$\theta = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & -1 & 1 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & -1 & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.9)$$

Usando o método do ponto fixo, a equação (3.8) pode ser resolvida como de seguida:

$$\begin{aligned} \mathcal{A}F + FB + Q_{t-1} &= 0 \\ Q_{t-1} &= W_{t-1} \cdot (F_{t-1} - F^{ML}) - F_{t-1} \end{aligned} \quad (3.10)$$

onde  $\mathcal{A} = I_N/2 + 2\alpha A$  e  $\mathcal{B} = I_M/2 + 2\alpha B$ .  $I_N$  e  $I_M$  são matrizes de identidade  $N$  por  $M$  respectivamente,  $[W_{t-1}]_{ij} = g_{ij}(t-1)/f_{ij}^2(t-1)$ , onde  $t-1$  denota a iteração anterior. A equação (3.10) corresponde à equação de Sylvester que pode ser resolvida a partir de algoritmos descritos na literatura [87]. Estes encontram-se implementados em vários pacotes de software científico, designadamente em *MatLab* (Mathworks, Inc.) ou *Mathematica* (Wolfram Research, Inc.).

O algoritmo iterativo definido em (3.10) pode ser instável e as condições de convergência são fortemente dependentes do parâmetro de *prior*  $\alpha$ . Para

ultrapassar esta dificuldade, é usado um método onde  $\alpha_t = \alpha_{t-1} - \beta(\alpha_{t-1} - \alpha_d)$  é o parâmetro na iteração  $t$ ,  $\beta$  ( $\approx 0.5$ ) é a taxa de decréscimo e  $\alpha_d$  é o valor final desejado para o parâmetro, ajustado com base em tentativa e erro.

O tempo de processamento é uma limitação importante deste algoritmo porque a sequência de dados contém uma quantidade grande de imagens que necessitam de ser processadas em tempo aceitável, durante o diagnóstico. Assim, por forma a reduzir o tempo de processamento, o algoritmo iterativo usado para remover o ruído de cada imagem, descrito em (3.10), é inicializado com a imagem filtrada anterior da sequência. Este procedimento assume que imagens consecutivas são similares e portanto, a imagem filtrada previamente é uma bom ponto de partida para o algoritmo de *denoising* usado na imagem actual. A figura 3.2c apresenta a imagem após ter sido removido o ruído, através do algoritmo anteriormente descrito. É claramente observável um melhor desempenho deste método de *denoising* face ao que foi usado em primeiro lugar, no que se refere à preservação das transições que definem as regiões anatómicas clinicamente relevantes. Desta forma, este método foi o escolhido para o pré-processamento das imagens ultrasónicas da carótida.

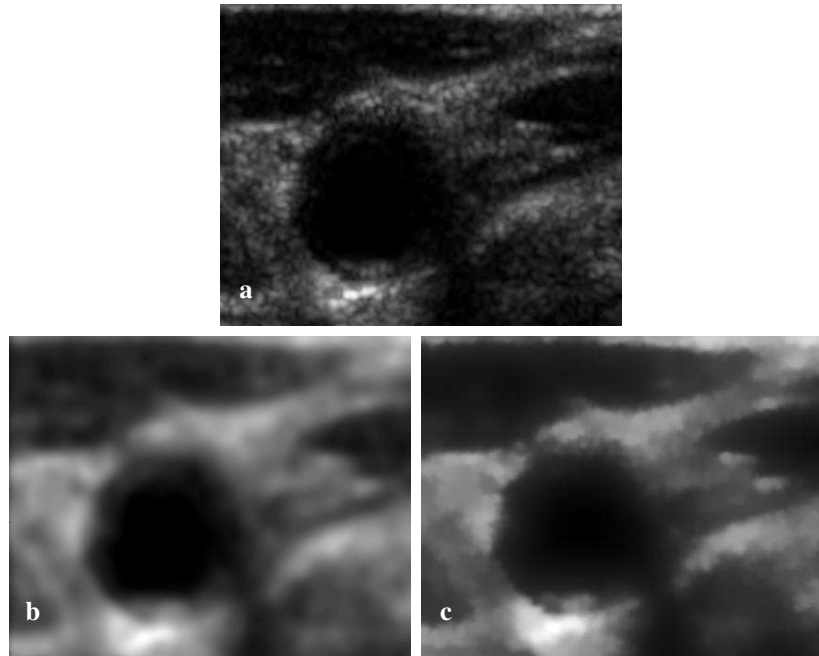


Fig. 3.2: a) Imagem original (ruidosa). b) Imagem filtrada 1 (filtro de mediana  $10 \times 10$  e gaussiano com  $\sigma = 3$ ). c) Imagem filtrada 2 (critério de MAP e *TV edge preserving prior*).



### 3.2 Segmentação

A segmentação é normalmente um processo difícil que depende do conteúdo e do ruído presente nas imagens. Os métodos clássicos de detecção de contornos (*edge detection*) [88] ou de segmentação por limiar (*thresholding*) [89], baseados em operações locais e na intensidade das imagens, não permitem obter resultados satisfatórios na maioria das situações. Algoritmos mais complexos são necessários, em concreto aqueles que fazem uma análise mais global do conteúdo das imagens. Entre estes algoritmos destacam-se os algoritmos baseados em contornos deformáveis, também designados contornos activos, e que constituem uma ferramenta muito utilizada em diversas aplicações tais como: modelação de formas [90, 91], segmentação [92, 93] e registo de deslocamento [94].

Neste trabalho a operação de segmentação é realizada através da utilização de contornos activos, que são aplicados às imagens filtradas. É nesta etapa que as paredes da carótida e as fronteiras das placas são identificadas em cada secção de corte.

Um contorno activo ou *snake* é descrito por uma lista ligada de pontos 2D, designados pontos de controlo, que evoluem a partir de posições iniciais calculadas automaticamente ou fornecidas manualmente. Os pontos de controlo evoluem ao longo de um conjunto de iterações sobre a imagem em resultado da aplicação de forças externas (que dependem dos dados) e de forças internas (que dependem da forma do próprio contorno). As forças internas condicionam o grau de deformação do contorno através dos parâmetros de elasticidade e de flexão e as forças externas (forças de potencial calculadas com base no gradiente da imagem) forçam o contorno a deslocar-se para as fronteiras dos objectos. A utilização de contornos activos coloca duas dificuldades principais [2]:

1. Inicialização. É necessário inicializar o contorno na proximidade da fronteira do objecto para que este convirja para o objecto pretendido. Esta dificuldade foi parcialmente resolvida aumentando o alcance de captura na imagem e incorporando forças de pressão.
2. Deformação. Os parâmetros de elasticidade devem ser devidamente afinados para permitir que o contorno se adapte correctamente, designadamente, em regiões com elevado grau de curvatura.

O algoritmo de contornos activos utilizado neste trabalho, descrito em [2, 60, 65], pretende ultrapassar de forma mais satisfatória que os algoritmos anteriores

a primeira dificuldade através da definição de um novo campo de potencial. Este algoritmo faz evoluir o contorno sobre um campo não irrotacional de forças exteriores, calculado a partir das imagens ecográficas filtradas, designado por *Gradient Vector Flow* (GVF) [2, 60, 65].

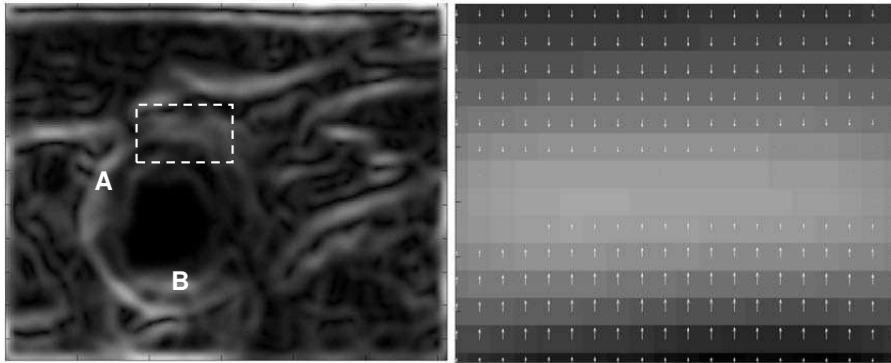


Fig. 3.3: Mapa de contornos, onde é visível a parede arterial (A) e parte da placa de ateroma (B), à esquerda. À direita, pormenor da região (C) onde se apresenta o campo GVF.

O GVF é um campo vectorial cujos elementos (vectores 2D) apontam na direcção das fronteiras e a sua magnitude é mínima nas regiões homogéneas. Nos pontos vizinhos à fronteira os vectores são perpendiculares à própria fronteira e a sua magnitude vai aumentando até bem próximo da mesma, tal como se pode observar na Fig. 3.3, à esquerda. Outra característica do campo, que não é visível na imagem, dado que esta apenas representa um pormenor da imagem global, é o seu largo espectro de alcance. Com efeito, em regiões homogéneas a magnitude dos vectores é reduzida, no entanto, mesmo em zonas afastadas da fronteira a definir, estes continuam a apontar na direcção da mesma.

Para calcular o novo campo externo, começamos por definir um mapa de contornos ou *edge map* para cada imagem da sequência. O mapa de contornos é calculado fazendo a convolução da imagem com um filtro gaussiano,  $f(x, y) = |\nabla \sigma(x, y) * I(x, y)|$ , com  $\sigma = 3$  e apresenta a importante característica de ser mais elevado junto às fronteiras de interesse. Este resultado é usado para o cálculo do campo GVF, usado no processo de evolução dos contornos activos. É importante referir que a escolha de valores de  $\sigma$  mais elevados faz aumentar também o alcance de captura dos contornos activos, no entanto as fronteiras da imagem ficam menos nítidas.

Em concreto, o novo campo vectorial  $\nu(x, y) = [u(x, y), v(x, y)]$  aqui descrito,

procura minimizar a função de energia:

$$\epsilon = \int \int \mu(u_x^2 + u_y^2 + v_x^2 + v_y^2) + |\nabla f|^2 |\nu - \nabla f|^2 dx dy \quad (3.11)$$

em que  $\nabla f$  corresponde ao gradiente do mapa de contornos. Esta formulação procura suavizar o resultado onde não existem dados relevantes. Desta forma, verificamos que quando  $\nabla f$  é pequeno, a energia é dominada pelas derivadas parciais do campo resultando numa suavização do mesmo. Por outro lado, quando  $\nabla f$  é elevado, a segunda parte do integrando domina a função e é minimizada fazendo  $\nu = \nabla f$ . O parâmetro  $\mu$  é um factor de regularização e deve ser ajustado de acordo com o ruído presente na imagem ( $\mu$  elevado para maior ruído). O campo GVF pode a partir daqui ser calculado usando as equações de Euler,

$$\mu \nabla^2 u - (u - f_x)(f_x^2 + f_y^2) = 0 \quad (3.12)$$

$$\mu \nabla^2 v - (v - f_y)(f_x^2 + f_y^2) = 0 \quad (3.13)$$

em que  $\nabla^2$  é o operador laplaciano. Notamos que nas regiões homogéneas, onde o mapa de contornos tem valor constante, o segundo termo de ambas as equações desaparece porque o gradiente de  $f(x, y)$  é zero. Assim, no interior destas regiões  $u$  e  $v$  são determinados pela equação de Laplace. Este resultado produz o efeito desejado de preenchimento do campo com informação proveniente das fronteiras do objecto. Este facto explica a razão dos vectores do campo GVF apontarem na direcção das concavidades do objecto.

As equações 3.12 e 3.13 podem ser resolvidas tratando  $u$  e  $v$  como funções dependentes do tempo e resolvendo as equações generalizadas de difusão [65].

Partindo agora para a descrição matemática do contorno activo. Seja este descrito parametricamente pela seguinte curva:  $c(s) = [x(s), y(s)]$ , em que  $s \in [0, 1]$ . A curva óptima é aquela que minimiza a seguinte função de energia:

$$E = E_{ext} + E_{int} \quad (3.14)$$

em que

$$E_{int} = \frac{1}{2} \int_0^1 [\alpha |c'(s)|^2 + \beta |c''(s)|^2] \quad (3.15)$$

e  $\alpha$  e  $\beta$  são parâmetros que determinam respectivamente o grau de tensão e rigidez do contorno.  $c'(s)$  e  $c''(s)$  correspondem à primeira e segunda derivadas de  $c(s)$  em relação a  $s$ . A energia externa  $E_{ext}$  depende da imagem filtrada e é mínima junto das fronteiras. A condição de estacionaridade obtém-se da equação de Euler:

$$F_{ext} + F_{int} = 0 \quad (3.16)$$

em que

$$F_{ext} = -\nabla E_{ext} \quad (3.17)$$

$$F_{int} = \alpha c''(s) - \beta c''''(s) \quad (3.18)$$

A equação de Euler é resolvida iterativamente partindo de um contorno inicial,  $c(s, 0)$  e evoluindo ao longo do tempo,  $c(s, t)$ , em que  $t$  é uma variável temporal discreta que corresponde ao número de iterações. O contorno inicial,  $c(s, 0)$ , condiciona o contorno final,  $c(s)$ . Matematicamente, isto traduz-se pela resolução da equação dinâmica do contorno activo,

$$x(s, t) = \alpha x''(s) - \beta x''''(s, t) - \nabla E_{ext} \quad (3.19)$$

onde o parâmetro da força potencial externa é substituído pelo novo campo calculado GVF:

$$x(s, t) = \alpha x''(s) - \beta x''''(s, t) + \nu \quad (3.20)$$

A equação é resolvida através de discretização e a solução é achada iterativamente.

Neste trabalho, a definição do contorno inicial é proposta automaticamente em cada imagem, partindo dos contornos finais calculados nas imagens anteriores e tendo o médico a possibilidade de alterar ou de propor um novo contorno. Em cada imagem, o contorno activo evolui iterativamente para a fronteira da região de interesse. (ver Fig. 3.4).

A segmentação da carótida inicia-se nas extremidades das ramificações, isto é, nas carótidas interna e externa através da utilização de dois contornos que se tendem a fundir num só à medida que o processamento se desloca em direcção

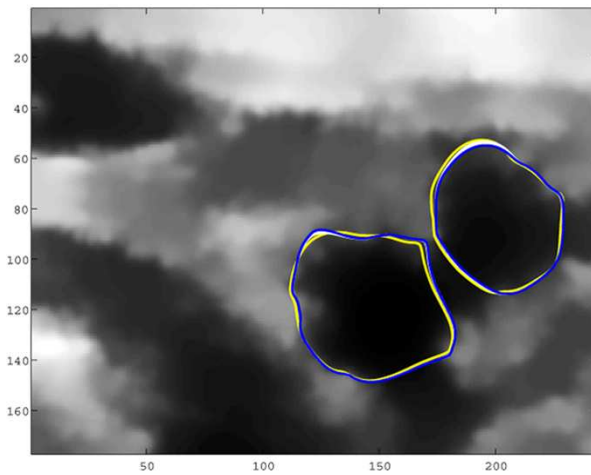


Fig. 3.4: Segmentação automática, onde se mostram a inicialização, obtida da segmentação anterior (amarelo) e a segmentação final (azul).

ao ramo principal ou carótida primitiva. Os contornos iniciais na primeira imagem processada são circunferências centradas em pontos fornecidos pelo médico (ver Fig. 3.5) que, no entanto, podem ser alteradas, caso este pretenda iniciar manualmente a segmentação, escolhendo alguns pontos que definem uma aproximação da fronteira. O processo de segmentação evolui de maneira semelhante à apresentada na imagem anterior (ver Fig. 3.4), à exceção da definição inicial do contorno, que requer a intervenção do médico.

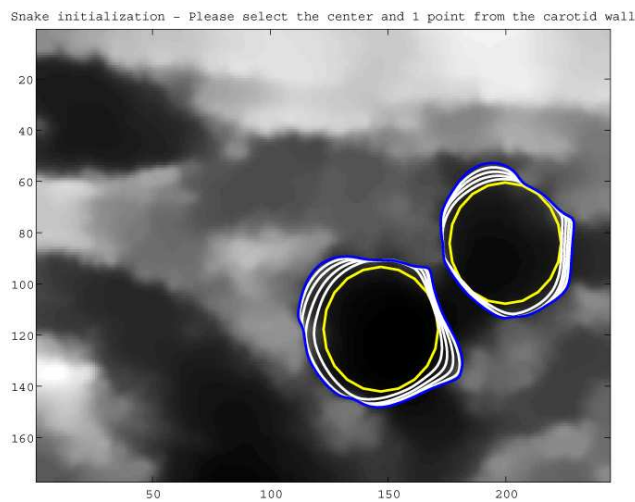


Fig. 3.5: Inicialização dos contornos activos na imagem inicial: circunferências centradas manualmente (amarelo). Evolução do contorno (a branco) até ao contorno final (azul).

A escolha dos parâmetros de elasticidade e de atracção para os dados é um processo crítico que pode ser afinado. O algoritmo apresenta valores pre-definidos, obtidos experimentalmente e apropriados para a maior parte das situações mas que podem ser alterados para cada situação particular. A título de exemplo, a escolha incorrecta dos parâmetros do algoritmo de contornos activos, em concreto, de uma energia interna elevada em relação à energia de atracção aos dados (contornos da imagem), faz com que o contorno final tivesse colapsado e não convergido para as paredes da carótida.

A segmentação da bifurcação da carótida constitui um dos problemas mais difíceis no processo e que foi necessário resolver, dado que existe uma alteração na topologia dos contornos, isto é, passa-se em cada imagem de dois contornos relativos à carótida interna e carótida externa, para um único contorno relativo à carótida primitiva ou principal. A passagem da estrutura inicial, bi-tubular, para a estrutura tubular simples deve ser suave e consistente.

Nas imagens iniciais, após a segmentação dos dois ramos carotídeos, testa-se se existe intersecção dos dois contornos. Se isso acontecer, significa que se atingiu a bifurcação, e portanto, que os dois contornos devem ser fundidos. A partir desse plano de corte para a frente, assume-se que apenas deve existir um contorno relativo à carótida principal, além dos contornos das placas.

A principal dificuldade de segmentação que é necessário ultrapassar na zona da bifurcação é a de garantir continuidade entre o contorno fundido, os dois contornos anteriores relativos à carótida interna e externa e o contorno seguinte relativo apenas à carótida principal.

A inicialização do contorno activo no primeiro plano de corte da bifurcação faz-se a partir dos contornos obtidos no plano de corte anterior, através da geração de um único contorno, em que os pontos intersectados de ambos os contornos são descartados, tal como se mostra na Fig. 3.6. Do processo de segmentação da bifurcação carotídea resultam os contornos dos ramos carotídeos no plano anterior à bifurcação e um único contorno da carótida primitiva, no plano seguinte (ver Fig. 3.6e)

A reconstrução das fronteiras das placas ateroscleróticas faz-se de forma muito semelhante à reconstrução da paredes da carótida com algumas pequenas diferenças. Assim, de forma resumida, tem-se:

1. A segmentação continua a ser semi-automática mas decorre apenas nos planos de corte em que o médico indicou que a placa está presente.

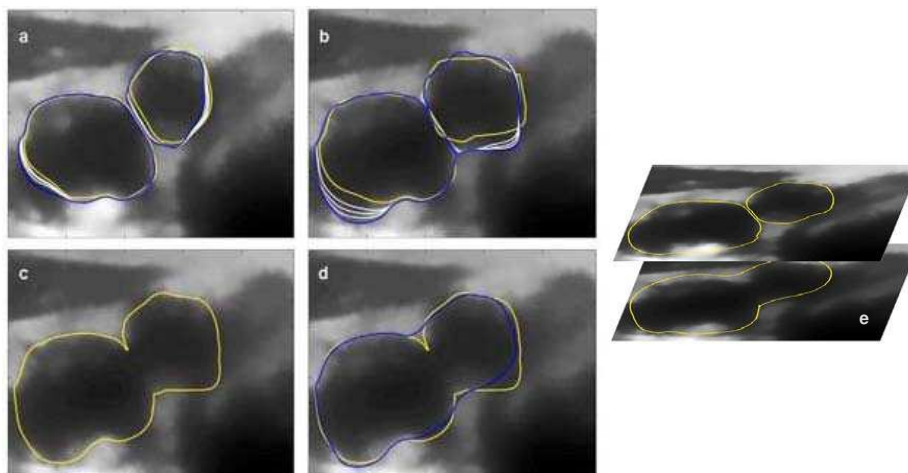


Fig. 3.6: Segmentação da bifurcação da carótida. a) Plano próximo da bifurcação; b) Sobreposição dos contornos originados nos planos anteriores; c) Fusão num único contorno; d) Segmentação final; e) Contornos resultantes em perspectiva espacial.

2. Tal como no caso da carótida, a inicialização do contorno activo no plano em que a placa aparece pela primeira vez é feita de forma manual. Nos planos seguintes os contornos são inicializados com os contornos obtidos nos planos anteriores, podendo o médico, no entanto, alterar estas inicializações sempre que haja necessidade disso.
3. O algoritmo sugere igualmente parâmetros predefinidos de tensão, elasticidade e ligação aos dados na segmentação das placas (em geral diferentes dos usados para a segmentação da carótida). Estes parâmetros podem, no entanto, ser alterados pelo médico em cada caso particular e de forma adaptativa ao longo de todo o processo de segmentação. As experiências realizadas mostram que raramente é necessário alterar estes parâmetros já que os valores predefinidos conduzem aos resultados esperados na maioria dos casos estudados.
4. O contorno da placa, obtido nesta fase, normalmente também engloba a fronteira da carótida, isto é, ambos os contornos intersectam-se como se pode observar na Fig. 3.7. Por isso, o interior da placa e o correspondente contorno, em cada plano de corte, obtém-se calculando a região de intersecção destes dois contornos activos.

Observa-se claramente que nas regiões onde existe placa de ateroma, o lúmen

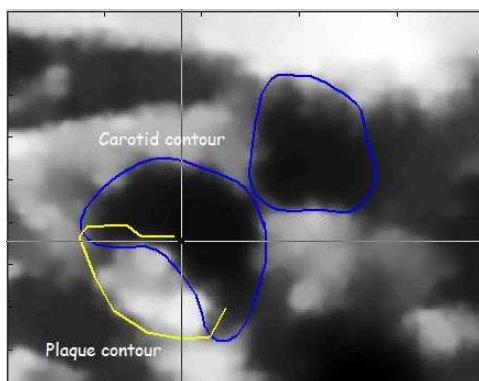


Fig. 3.7: Segmentação da placa de ateroma (a primeira imagem com placa é segmentada manualmente).

da carótida apresenta um grau de estrangulamento ou estenose. Sendo assim, o contorno definido para a parede da carótida nos planos onde se detecta placa não corresponde na realidade à parede vascular mas antes ao lúmen, dado que a segmentação da carótida não incluiu a placa. Portanto, o contorno da carótida é corrigido nesta fase de forma a incorporar o contorno da placa.

A Fig. 3.8 mostra os contornos da parede da carótida e da placa, depois de compensada a presença da placa de ateroma.

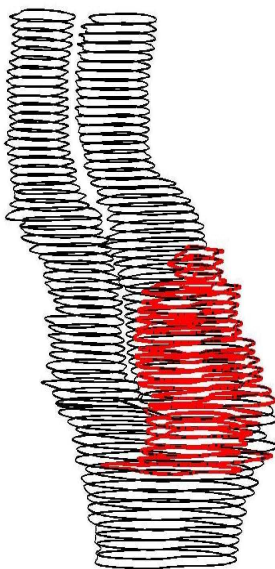


Fig. 3.8: Contornos corrigidos da parede da carótida (preto) e da placa (vermelho).



### 3.3 Re-amostragem

O algoritmo de contornos activos fornece para cada imagem, um ou mais contornos descritos, cada um deles, por uma lista ligada de pontos de controlo. Estas listas têm dimensão variável e o espaçamento entre pontos não é uniforme. Nesta secção descreve-se o procedimento que permite a re-amostragem e regularização destas curvas de forma a obter contornos suavizados todos com o mesmo número de pontos equiespaçados.

Consideremos a seguinte linha de contorno,  $c(s) = [x(s), y(s)]$  e os correspondentes pontos de controlo  $p_i = [x_i(s_i), y_i(s_i)]$  em que  $s_i$  são as distâncias acumuladas e normalizadas entre os pontos de controlo, isto é,  $s_i = \|p_i - p_{i-1}\|$  com  $s_0 = 0$  e  $s_{M-1} = 1$ . Os  $M$  pontos  $p_i$  são considerados observações da curva  $c(s)$  que se desconhece e se pretende estimar. Admite-se que

$$x(s) = \sum_{i=0}^{N-1} a_i \phi_i(s) \quad (3.21)$$

$$y(s) = \sum_{i=0}^{N-1} b_i \phi_i(s) \quad (3.22)$$

em que  $\phi_k(s) = \text{sinc}(s/\Delta - k)$  são as  $N$  funções de base a partir das quais se representam as funções  $x(s)$  e  $y(s)$ . O objectivo é estimar os vectores de coeficientes,  $A = [a_0, a_1, \dots, a_{N-1}]^T$  e  $B = [b_0, b_1, \dots, b_{N-1}]^T$  de forma a ajustar o melhor possível as funções  $\hat{x}(s) = \Phi(s)^T A$  e  $\hat{y}(s) = \Phi(s)^T B$  às observações  $p_i$ , em que  $\Phi(s) = [\phi_0(s), \phi_1(s), \dots, \phi_{N-1}(s)]^T$  é um vector coluna com os valores das  $N$  funções de base calculadas no ponto  $s_i$ . Além de se pretender ajustar a curva às observações também se pretende suavizá-la, isto é, não permitir variações bruscas entre pontos vizinhos. Assim o vector  $A$  ( $B$  é estimado de forma idêntica) é obtido minimizando a seguinte forma quadrática:

$$E = (\bar{X} - \Psi \bar{A})^T (\bar{X} - \Psi \bar{A}) + \alpha (\theta \bar{A})^T (\theta \bar{A}) \quad (3.23)$$

em que  $\bar{A}$  é o vector de pesos aumentado,

$$\bar{X} = [\dots, x_{M-1}(s_{M-1}), x_1(s_1), x_2(s_2), \dots, x_M(s_M), x_1(s_1), \dots]^T \quad (3.24)$$

é o vector das observações aumentado e em que as linhas da matriz  $\Psi$ , são formadas pelos vectores aumentados  $\overline{\Phi(s_i)}^T$ . Os vectores  $\bar{A}$ ,  $\bar{X}$ ,  $\Psi$  e  $\overline{\Phi(s_i)}^T$  são aumentados acrescentando no início e no final valores dos extremos opostos de forma a evitar descontinuidades nas fronteiras e impondo continuidade no fecho

do contorno. A matriz  $\theta$ , designada por operador diferença, tem a seguinte forma:

$$\theta = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 \\ -1 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -1 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.25)$$

A equação (3.23) é uma forma quadrática que minimiza conjuntamente o erro quadrático da função estimada às observações e o erro quadrático das diferenças entre vizinhos, através do factor de ponderação  $\alpha$ . Este parâmetro permite ajustar o grau de suavização da curva.

O vector que minimiza (3.23) é

$$A = (\Psi^T \Psi + \alpha \theta^T \theta)^{-1} \Psi^T X \quad (3.26)$$

O vector  $B$  obtém-se da mesma forma substituindo o vector  $X$  pelo vector  $Y$ . Com base nos vectores  $A$  e  $B$  calculam-se os novos pontos de controlo,

$$q_i = [\Phi(s_i)^T A, \Phi(s_i)^T B] \quad (3.27)$$

com  $s_i = i/(L - 1)$  e  $0 \leq i \leq L - 1$  em que  $L$  é o número de pontos da linha re-amostrada.

### 3.4 Ligação

Esta fase inicia-se a partir da sequência de contornos da parede da carótida e das placas ateroscleróticas, re-amostrados, com igual número de pontos de controlo equiespaçados entre si. Com vista à construção da malha de elementos finitos é necessário em primeiro lugar fazer a correspondência entre os pontos dos contornos extraídos de secções de corte contíguas.

Para fazer esta correspondência utiliza-se o algoritmo de *Iterative Closest Point* (ICP) [66] que permite realizar a correspondência entre dois conjuntos de pontos, no caso presente, dois contornos homólogos em planos de corte consecutivos. Este algoritmo estima uma transformação rígida entre os dois conjuntos de pontos, partindo de uma estimativa inicial que é sucessivamente refinada no processo iterativo que se segue, através da minimização de uma função de erro.

De forma resumida enunciamos os principais passos realizados pelo algoritmo. Considere-se dois conjuntos de pontos,  $c_1$  e  $c_2$ :

1. Determinam-se as correspondências entre os dois conjuntos de pontos utilizando o critério da proximidade, isto é, os pontos correspondentes nos dois conjuntos são aqueles que estão mais próximos. Tomando em conta esta primeira correspondência calcula-se a primeira estimativa da transformação,  $T_0$ , pelo método dos mínimos quadráticos.
2. Utiliza-se a transformação calculada anteriormente para projectar o primeiro conjunto e voltam-se a calcular as correspondências através do critério de proximidade mas agora utilizando o conjunto de pontos transformados por  $T_{i-1}$ . Com base nas novas correspondências estima-se uma nova transformação,  $T_i$ .
3. O passo anterior repete-se até que o critério de paragem seja satisfeito, por exemplo, número de iterações,  $\|T_i - T_{i-1}\| < \epsilon$  ou a tabela de correspondências não se alterar durante um número predefinido de iterações.

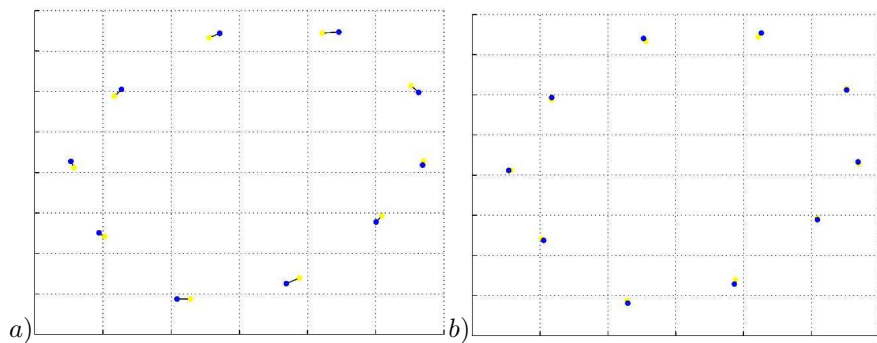


Fig. 3.9: Correspondência de contornos contíguos (amarelo e azul). a) Início do processo, b) Correspondência final dos contornos.

Dado que a estrutura dos contornos é topologicamente simples, tipicamente uma variedade 1D, conexa e, na maior parte dos casos, convexa, optou-se por utilizar um número reduzido de pontos de cada contorno na aplicação do algoritmo ICP. Desta forma reduz-se a carga computacional e, portanto, o tempo de processamento. De facto, como os contornos são fechados e são descritos através de uma lista ordenada, basta estabelecer apenas a correspondência de um ponto da lista para que todas as outras correspondências fiquem imediatamente estabelecidas. No entanto, como o algoritmo ICP se baseia num alinhamento global é necessário utilizar um número suficiente de pontos de controlo que descrevam o contorno na sua globalidade para que o alinhamento dos dois contornos seja

consistente. Por estas razões utilizou-se apenas uma amostra dos pontos de controlo de cada contorno, descartando quatro em cada cinco pontos. Na Fig. 3.9 estão representados os pontos de controlo dos dois conjuntos a alinhar em duas fases distintas do processo iterativo de alinhamento. A ligação na bifurcação é um problema difícil, pois devem-se estabelecer correspondências entre os dois conjuntos de pontos da carótida interna e externa e o único conjunto de pontos da carótida principal. Para se proceder à ligação destes três conjuntos de pontos estabeleceu-se o seguinte procedimento:

1. No primeiro plano de corte da bifurcação, onde já existe o primeiro contorno da carótida primitiva, coloca-se uma linha de contorno artificial que une os pontos de intersecção dos contornos presentes no plano anterior, relativos à carótida interna e externa.
2. O contorno da carótida primitiva está agora separado em duas regiões. Acham-se os pontos de intersecção da linha de contorno artificial com o contorno da carótida primitiva e descartam-se os pontos que ficam fora da fronteira. São obtidos dois novos contornos, cuja curva exterior coincide com o contorno da carótida primitiva.
3. As duas novas curvas são re-amostradas de forma a terem o mesmo número de pontos dos contornos da secção de corte anterior e a correspondência é estabelecida, usado o método anteriormente descrito. Posteriormente é efectuada a ligação dos pontos dos contornos reais do plano imediatamente antes da bifurcação com os novos contornos definidos no plano da bifurcação (Fig. 3.10).
4. Não se estabelecem correspondências destes dois contornos artificiais para o contorno da carótida principal que está presente nesta secção de corte, pois o método que se utilizou para a sua construção garante a continuidade da malha de elementos finitos.

### 3.5 *Alinhamento*

Nesta etapa, de forma automática ou semi-automática, todos os contornos de todos os planos de corte estão estimados e ligados.

O desalinhamento das imagens decorre do processo de aquisição manual das ecografias. Desta forma, pretendem-se compensar os pequenos desvios de

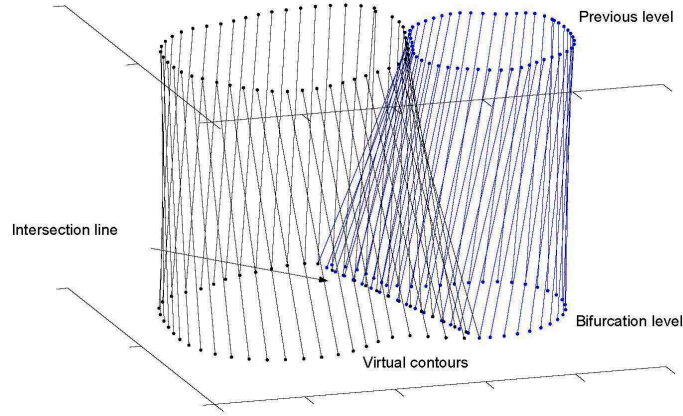


Fig. 3.10: Reconstrução 3D da bifurcação.

posição e orientação que ocorrem durante o varrimento da carótida com a sonda ecográfica e que se traduzem no aparecimento de contornos deslocados relativamente a um eixo longitudinal por onde se esperariam que estivessem alinhados. O critério para compensar estes desvios baseia-se na assunção, razoável, de que não são de esperar variações espaciais rápidas no centro de massa dos contornos homólogos em planos de corte consecutivos.

O alinhamento é feito entre dois planos consecutivos, começando na parte superior do sistema carotídeo, isto é, alinham-se primeiro os contornos contidos nos planos de corte  $I_1$  com os contornos contidos no plano  $I_0$ , seguidamente, alinham-se os contornos contidos no plano  $I_2$  com os contornos previamente alinhados do plano  $I_1$  e assim sucessivamente até ao final.

Consideremos todos os pontos de controlo de todos os contornos contidos nos planos de corte  $I_{i-1}$  e  $I_i$ , designados, respectivamente por  $p_{i-1}(k)$  e  $p_i(k)$ . Admite-se que existe um desalinhamento entre estes dois conjuntos de pontos caracterizado por um vector de translação  $t_i$ , que se pretende estimar, através do método dos mínimos quadráticos. Seja a seguinte função de erro,

$$E = \sum_{k=0}^{L-1} [p_i(k) - p_{i-1}(k) - t_i]^2 \quad (3.28)$$

ou na forma matricial

$$E = (P_i - P_{i-1} - \theta t_i)^T (P_i - P_{i-1} - \theta t_i) \quad (3.29)$$

em que  $P_\tau = [p_{\tau x}(0), p_{\tau y}(0), p_{\tau x}(1), p_{\tau y}(1), \dots, p_{\tau x}(L-1), p_{\tau y}(L-1)]^T$ ,  $t_i =$

$[t_{ix}, t_{iy}]^T$  e

$$\theta = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 1 & 0 \\ \dots & \dots \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.30)$$

O vector que minimiza (3.28) é

$$t_i = (\theta^T \theta)^{-1} \theta^T (P_i - P_{i-1}) \quad (3.31)$$

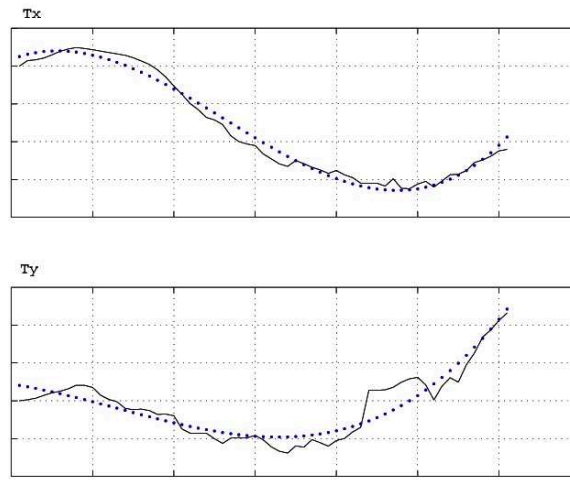


Fig. 3.11: Componentes horizontais (em cima) e verticais (em baixo) dos vectores de alinhamento não compensados. A compensação faz-se por subtracção da média móvel (pontos azuis).

A sequência de vectores  $t_i$  pode não ter média nula, principalmente quando o eixo longitudinal da estrutura carotídea não coincide com o eixo de varrimento segundo o qual as imagens foram adquiridas, como se pode observar na Fig. 3.11. A compensação deste desalinhamento não é desejável pois deve-se à própria anatomia e não a erros de posição e orientação da sonda. Para evitar este efeito, os vectores de alinhamento são alterados usando o seguinte processo de média móvel,

$$\tau_i = t_i - \bar{t}_i \quad (3.32)$$

em que  $\bar{t}_i$  é a média dos vectores  $t_{i-L}, \dots, t_i, \dots, t_{i+L}$  e  $L$  define a dimensão da janela. Neste caso, procurámos usar uma janela máxima, com a dimensão da amostra de planos adquirida; porém uma janela mais pequena poderia igualmente ser

usada. A sequência  $\tau_i$  é portanto uma sequência estocástica de média nula, cujos valores modelam os desalinhamentos aleatórios introduzidos durante a fase de aquisição. A Fig. 3.12a mostra a sequência de contornos alinhados sem compensação (a azul), face aos contornos originais (a preto). Na Fig. 3.12b é apresentado o resultado final do processo de alinhamento, após compensação da média móvel.

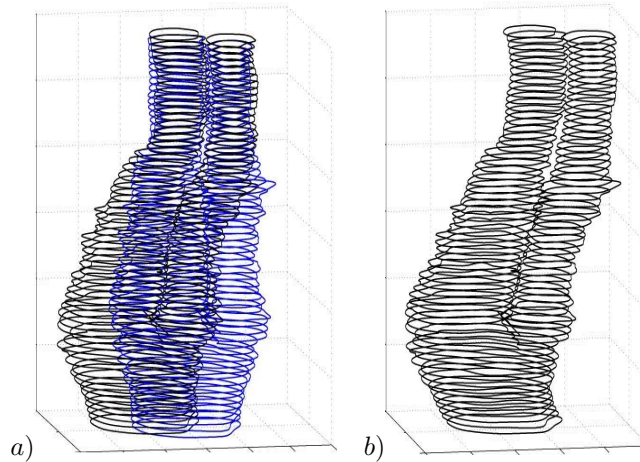


Fig. 3.12: Alinhamento sem (a) e com (b) subtracção da média móvel.

### 3.6 Regularização Vertical

Apesar do alinhamento dos contornos realizado na fase precedente, continuam a existir descontinuidades ao longo do eixo longitudinal da carótida que devem ser suavizadas. Este último processamento tem por objectivo essa regularização longitudinal. Note-se que a regularização transversal já foi realizada na fase de re-amostragem dos contornos.

O processo utilizado é semelhante ao que foi implementado na regularização transversal, só que os conjuntos de pontos utilizados são agora os que estão ligados ao longo da direcção longitudinal.

Assim seja a função vectorial  $f_i(\tau) = [x_i(\tau), y_i(\tau)]$ , contínua, que descreve a posição dos pontos de controlo dos vários contornos, ligados entre si através da  $i$ -ésima linha vertical. Assume-se que os pontos de contorno são observações desta linha, que se desconhece e se pretende estimar. Portanto, tal como no

caso da regularização transversal,

$$x_i(\tau) = \Phi(\tau)^T A_i \quad (3.33)$$

$$y_i(\tau) = \Phi(\tau)^T B_i \quad (3.34)$$

em que  $A_i$  e  $B_i$  são vectores de coeficientes que se pretendem estimar. A estimação dos vectores  $A_i$  e  $B_i$  pelo método dos mínimos quadráticos conduz aos seguintes resultados,

$$A_i = (\Psi^T \Psi + \alpha \theta^T \theta)^{-1} \Psi^T X \quad (3.35)$$

$$B_i = (\Psi^T \Psi + \alpha \theta^T \theta)^{-1} \Psi^T Y \quad (3.36)$$

Com base nos vectores  $A_i$  e  $B_i$  calculam-se os novos pontos de controlo,

$$q_{ik} = [\Phi(\tau_{ik})^T A_i, \Phi(\tau_{ik})^T B_i] \quad (3.37)$$

em que  $\tau_{ik} = i/(L-1)$  e  $0 \leq k \leq L-1$  em que  $L$  é o novo número de pontos da linha re-amostrada. Neste caso não há necessidade de considerar vectores aumentados já que não tem que haver continuidade nas extremidades.

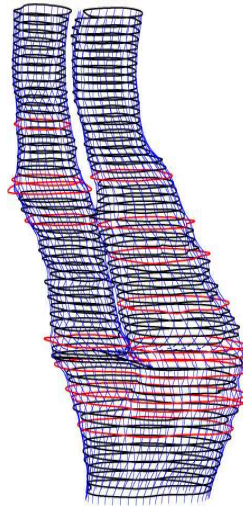


Fig. 3.13: Regularização vertical. Representação das geodésicas verticais (azul) em conjunto com os contornos (preto). As principais correcções são apresentadas a vermelho.

O alinhamento dos contornos no primeiro troço do sistema carotídeo, formado pelas carótidas interna e externa e no segundo troço, formado pela carótida primitiva, é realizado de forma independente pois não existem ligações entre



estes dois troços. A Fig. 3.13 mostra o resultado final do processo regularização vertical das paredes da carótida, isto é, as linhas longitudinais que unem os pontos alinhados em cada plano.

### 3.7 Malha de Elementos Finitos

Nesta fase, são já conhecidos os contornos que definem a parede externa da carótida e da placa de ateroma, bem como a forma como se ligam. Procurou-se fazer a representação tridimensional dos resultados a partir de uma malha de elementos finitos, definindo elementos triangulares e também tetraédricos. É possível atribuir a estes elementos, códigos de transparência e luminosidade por forma a facilitar a visualização e torná-la mais realista.

Como nota final deste processo, é de referir que todo ele foi também seguido para a reconstrução da carótida saudável; porém, dado que a carótida doente engloba a segmentação adicional da placa de ateroma, optou-se por mostrar apenas os resultados intermédios referentes à carótida com placa.

A Fig. 3.14 mostra a malha de elementos finitos que representa a carótida e a placa de ateroma. A informação espacial referente às estruturas consideradas é posteriormente convertida para formato *.wrl* por forma a poder ser lida e tratada em ferramentas de realidade virtual

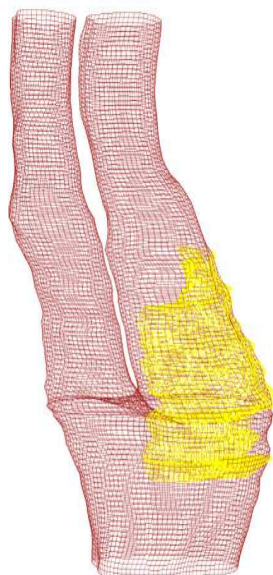


Fig. 3.14: Malha de elementos finitos tetraédricos representando a carótida (vermelho) e a placa de ateroma (amarelo).

## 4. CARACTERIZAÇÃO DA LESÃO ATEROSCLERÓTICA

A extracção das fronteiras das placas ateroscleróticas e a consequente análise da sua morfologia é importante de um ponto de vista clínico, designadamente porque permite avaliar a sua extensão e o grau de estenose. No entanto, não é a única informação útil, nem sequer a mais relevante na avaliação do estado aterosclerótico da carótida e na selecção de doentes para endarterectomia (remoção cirúrgica da placa).

A textura e intensidade das placas nas imagens ecográficas permite extrair informação importante quanto à sua instabilidade. Esta informação possibilita a identificação dos doentes de maior risco, que devem ser sujeitos a intervenção cirúrgica imediata, separando-os de doentes com placas de ateroma estáveis e menos perigosas, afastando-os de uma operação desnecessária, dispendiosa e muitas vezes de elevado risco.

Este capítulo aborda os parâmetros usados para a caracterização da eco-estrutura das placas de ateroma e descreve posteriormente o processo de normalização das imagens ultrasónicas. Este é absolutamente necessário para garantir que as características de ecogenicidade da imagem são idênticas, permitindo a reprodutibilidade da quantificação das lesões. Por fim, é descrito o método tradicional de avaliação da eco-estrutura da placa em 2D e é abordado o método de caracterização 3D proposto nesta tese.

### 4.1 *Indicadores de Risco*

Conforme foi descrito no primeiro capítulo, existem dados de estudos clínicos que estabelecem uma correlação entre características ecográficas (textura e ecogenicidade) da placa e o seu grau de risco ou perigosidade. Esta caracterização é feita a partir de imagens bidimensionais. Uma placa com superfície pouco irregular, hiperecogénica, e com textura homogénea é considerada estável, enquanto que uma que apresente superfície irregular, ecolucência ou hipoecogenicidade, e textura heterogénea, é potencialmente perigosa.

A ecogenicidade da placa pode ser caracterizada usando diferentes indicadores. Estudos de regressão múltipla apontam a mediana da escala de cinzentos (GSM) e a percentagem total de pixels ecolucentes (PEP) como variáveis relacionadas mais significativamente com a presença ou ausência de sintomas da doença aterosclerótica [13]. A primeira medida é usada para caracterizar as placas como ecolucentes ou hipoecogénicas ( $GSM < 32$ , numa escala de cinzentos de 0 a 255, sendo que 0 corresponde a preto e 255 a branco) ou hiperecogénicas ( $GSM > 32$ ), enquanto a PEP, traduz a fracção global de pixels hipoecogénicos.

Estudos empenhados em estabelecer uma correlação entre características ecográficas e histológicas da placa [97, 98] sugerem que placas mais hiperecogénicas são constituídas principalmente por lípidos e componentes do sangue, o que é indicador de actividade inflamatória e instabilidade na placa de ateroma.

#### 4.2 Normalização de Imagens Ultrassónicas

A normalização das imagens é uma operação crucial para permitir a comparação das medidas extraídas de diferentes placas, obtidas com equipamentos de ultrasons e parâmetros de aquisição (contraste/luminosidade) diferentes.

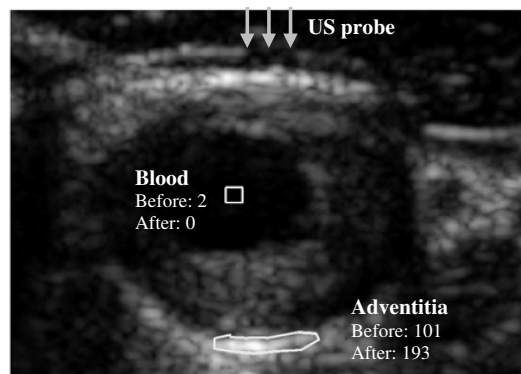


Fig. 4.1: Normalização de um corte transversal da carótida. As regiões do sangue e adventícia são extraídas manualmente e os GSMs calculados. A escala é depois ajustada ( $GSM = 0$  para o sangue e  $GSM = 193$  para a adventícia).

Com efeito, a caracterização da eco-estrutura está sujeita a uma variabilidade inter-observador bastante significativa e é necessário introduzir métodos de standardização para garantir a reprodutibilidade dos resultados. A maioria dos estudos de caracterização em 2D usa um procedimento que consiste num escalamento algébrico de toda a imagem [13, 96].

O processo de normalização começa por considerar uma imagem (ruidosa)

representativa da carótida, com duas regiões com características de ecogenicidade distintas. Estas correspondem ao sangue e à adventícia e são usadas para medir manualmente o respectivo GSM. O histograma de pixels que estão contidos na placa é posteriormente manipulado de forma a que os pixels da imagem correspondentes ao sangue estejam no intervalo entre 0 – 5 e os respeitantes à adventícia entre 185 – 195 (ver Fig. 4.1). A intensidade na escala de cinzentos de cada pixel de cada imagem da sequência é linearmente recalculada de acordo com estas restrições.

### 4.3 Análise da Eco-estrutura da Placa

Nesta secção é descrito o método especificamente desenvolvido para caracterizar a placa de ateroma em 3 dimensões. Os resultados obtidos são comparados com os métodos tradicionais de avaliação 2D, descritos na literatura. Para efectuar a caracterização segundo os métodos tradicionais, é seleccionada uma imagem longitudinal representativa da placa de ateroma, que depois é avaliada como é descrito em seguida (ver Fig. 4.2).

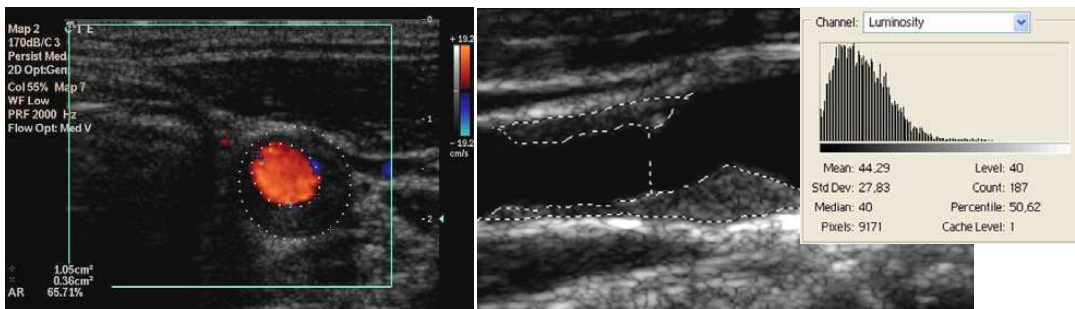


Fig. 4.2: Caracterização 2D da lesão aterosclerótica (método tradicional).

O contorno da placa é seleccionado manualmente e são determinadas medidas como o GSM e a PEP, usando software apropriado, designadamente, Adobe Photoshop (Adobe systems, Inc.). Por outro lado, o grau de estenose é determinado usando um corte transversal representativo da placa e calculando o quociente das áreas do lumen e da carótida em conjunto com a avaliação hemodinâmica e velocidades sistólica e diastólica máximas.

Nesta tese é proposta uma caracterização que se serve da reconstrução 3D da lesão aterosclerótica para calcular automaticamente indicadores relacionados com a morfologia e textura das placas. A simples inspecção visual das

placas pelo médico permite, em geral, avaliar o seu grau de instabilidade, mas a avaliação automática ou semi-automática fiável dessa instabilidade é uma tarefa complicada.

O algoritmo utiliza a informação de intensidade do interior da placa de ateroma, cujos contornos foram previamente extraídos (ver Fig. 4.3a) das imagens ecográficas, para calcular os indicadores de instabilidade ao longo de toda a extensão da placa. Esta aproximação não só permite avaliar o grau de risco da placa na sua globalidade como em termos locais. Uma placa, visualizada em 3 dimensões, apresenta em geral regiões com diferentes características de textura e intensidade, como se pode observar na Fig. 4.3b, e o algoritmo aqui descrito pretende fornecer ao médico esta informação.

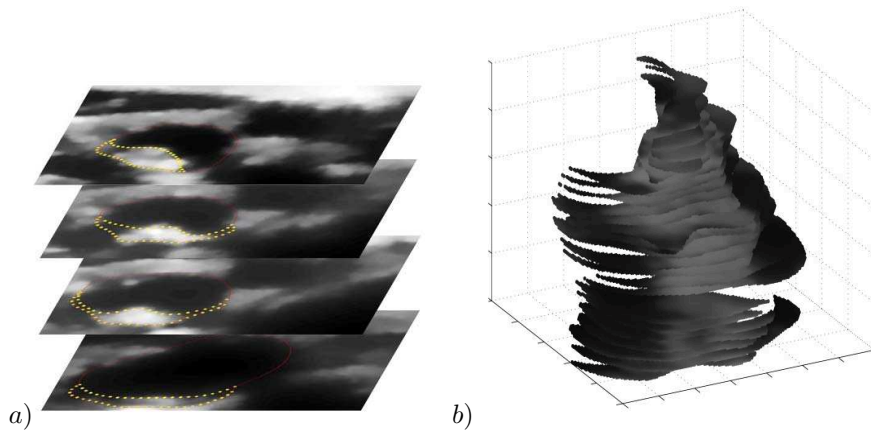


Fig. 4.3: a) Segmentação dos contornos da placa de ateroma. b) Reconstrução da placa em volume.

Os indicadores calculados são de dois tipos, globais e locais.

Os indicadores globais são o volume da placa, grau médio de estenose e o valor global da mediana que permite estimar a ecogenicidade. Também é registado o grau máximo de estenose e o local onde ocorre. O cálculo do volume baseia-se no conhecimento da dimensão dos *pixels* e na distância média entre planos que é uma informação obtida durante o processo de aquisição das imagens. O grau médio e máximo de estenose calculam-se fazendo para cada plano, a razão entre a área da placa e a região delimitada pela parede da carótida. Assim, é possível conhecer a percentagem de estrangulamento máximo da carótida e a sua localização espacial, e ainda ter uma ideia do efeito provocado pela presença de placa no lúmen da carótida (estenose média global).

A análise local, estatística, pretende fornecer indicadores de risco para cada ponto da região ocupada pela placa. Esta informação local é integrada na ferramenta de visualização 3D de forma a permitir ao médico a identificação das regiões potenciais de risco para a doença no interior da placa. As estatísticas que permitem avaliar a ecogenicidade local da placa são calculadas numa janela tridimensional de dimensão  $N \times N \times N$ , com  $N = 3$ , centrada em cada ponto do interior da placa. As estatísticas calculadas, em cada ponto, sobre o conjunto de pontos da janela, consistem em: média, mediana, desvio padrão, variância, assimetria e curtose.

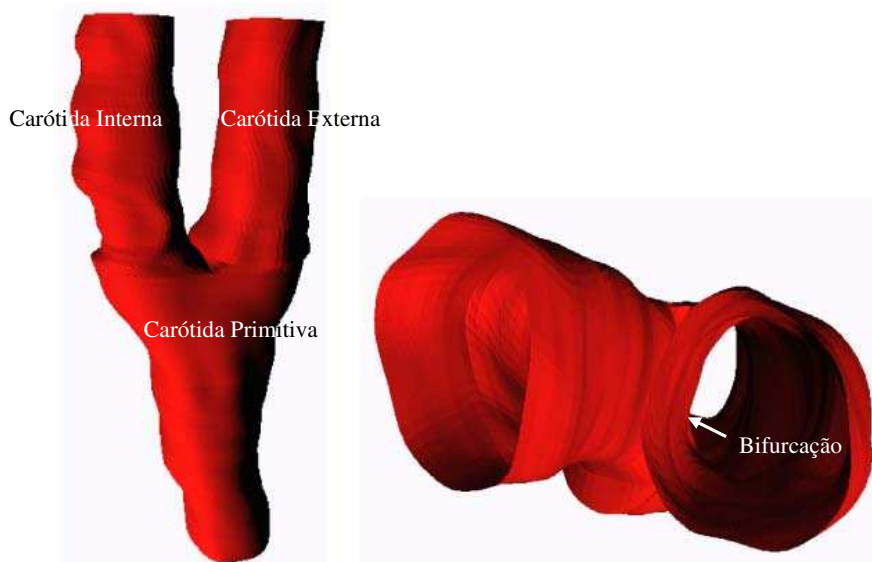
A média e a mediana são utilizadas para medir a ecogenicidade da placa enquanto que o desvio padrão e a variância medem a heterogeneidade. No que diz respeito à medida de assimetria ou *skewness*, esta reflecte o grau de assimetria numa distribuição probabilística normal, sendo positiva caso a extensão do ramo direito for superior à do ramo esquerdo e negativa caso contrário. Isto significa que uma placa com uma *skewness* positiva apresenta uma heterogeneidade associada a valores de intensidade mais elevados (mais claros), o que permite concluir que se trata de uma região mais hiperecogénica. Por outro lado, uma região com assimetria negativa, contém *pixels* mais escuros, ou seja apresenta hipoecogenicidade. Por fim, a curtose é uma medida que reflecte a forma da distribuição das intensidades dos *pixels* numa dada região, designadamente, como é que os seus valores se encontram distribuídos em torno da média. Uma distribuição normal apresenta um valor de curtose igual a 3; valores superiores fazem com que a distribuição em torno da média apresente um pico de maior intensidade, enquanto que valores inferiores traduzem uma distribuição mais suave e mais homogénea. Este dado pode também ser usado na estimativa do grau de homogeneidade da placa: uma placa homogénea apresenta um valor de curtose elevado, pois possui uma maior frequência de *pixels* próximos da média.

O cálculo de todos estes indicadores, a sua visualização e integração com a restante informação anatómica segmentada anteriormente constitui uma mais valia em relação aos métodos tradicionais 2D. Esta aproximação permite ao médico uma análise global do estado da doença aterosclerótica e simultaneamente um análise mais detalhada e localizada, em que é possível determinar a região exacta onde a estenose máxima ocorre, ou onde a placa apresenta sintomas mais perigosos de instabilidade. É portanto possível avaliar de forma mais rigorosa a necessidade de intervenção cirúrgica.

Além da visualização directa da textura e intensidade da placa é também possível visualizar apenas as regiões em que determinados indicadores, escolhidos pelo médico, apresentam valores acima ou abaixo de um determinado limiar, também ele fornecido pelo médico.

## 5. RESULTADOS EXPERIMENTAIS

Este trabalho compreendeu fundamentalmente duas etapas: uma primeira, em que se procedeu à segmentação das paredes da carótida por um processo que envolveu a evolução de contornos activos para a fronteira das mesmas. A detecção da placa aterosclerótica passou igualmente por um processo de delineamento da fronteira da placa. Foi implementado um programa de reconstrução tridimensional e visualização espacial da lesão aterosclerótica, segundo modelos realísticos criados em realidade virtual. Em segundo lugar, foi efectuada a caracterização da eco-estrutura das placas de ateroma, segundo o método proposto no capítulo anterior. Foram objecto deste estudo 3 casos clínicos: um indivíduo saudável (J.S.) e dois doentes assintomáticos (F.C. e C.N.). As sequências de imagens ultrasónicas foram adquiridas durante os exames médicos de rotina, no Instituto Cardiovascular de Lisboa.



*Fig. 5.1:* Carótida normal em vista tridimensional. Diferentes pontos de visão criados em ambiente de realidade virtual.



### 5.1 Modelos Realísticos da Carótida e Placa de Ateroma

Os primeiros resultados obtidos dizem respeito à carótida do indivíduo normal. Este modelo foi construído em *MatLab* e visualizado posteriormente numa ferramenta de realidade virtual, de onde foram retiradas as imagens da Fig. 5.1. Para melhor percepção da geometria tridimensional, foram acrescentados efeitos de luminosidade e sombra. Este resultado demonstra a contribuição eficaz dos métodos de correspondência entre contornos de cada plano e regularização da superfície.

Na primeira carótida estudada não se verificou a existência de placa de ateroma, pelo que na observação tridimensional a anatomia da carótida surge sem indicações de estenose, quer pelo que é visível na vista de frente, quer pelo que se pode observar da região da bifurcação, em vista de topo.

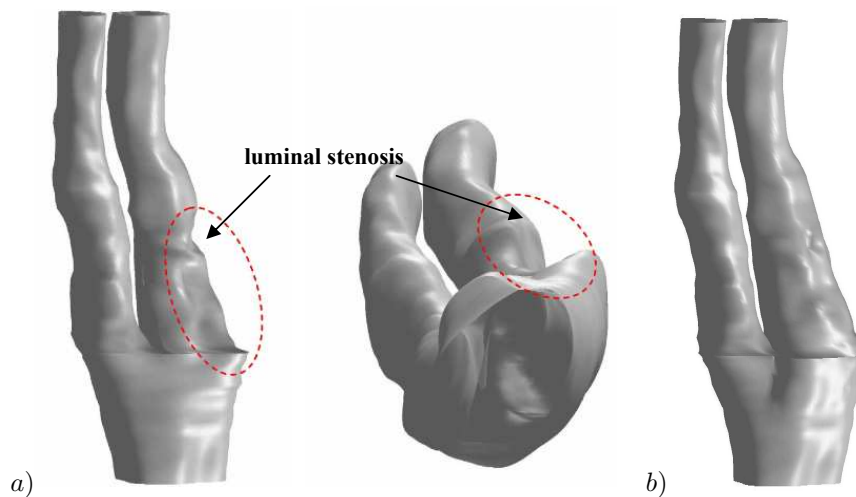


Fig. 5.2: Representação 3D do lúmen da carótida com estenose (a) e após remoção simulada da placa (b).

O mesmo processo foi repetido para uma carótida doente (F.C.). Os resultados permitem verificar que esta estrutura apresenta uma irregularidade de perfil maior que a anterior. É igualmente possível observar na região próxima da bifurcação um estrangulamento ou estenose do lúmen, o que é indicador da presença de placa. Na Fig. 5.2 tem-se uma representação da parede da carótida antes e após a correcção efectuada nos contornos onde a placa de ateroma está presente. Numa outra perspectiva, esta figura representa o lúmen da carótida antes e após remoção simulada da placa de ateroma.

Após a incorporação da placa de ateroma no modelo da carótida, e efectuada a correcção dos contornos da parede arterial, por forma a englobarem a presença de placa, foi possível visualizar a carótida e placa simultaneamente, através do recurso à ferramenta de realidade virtual, conforme é observado na Fig. 5.3.

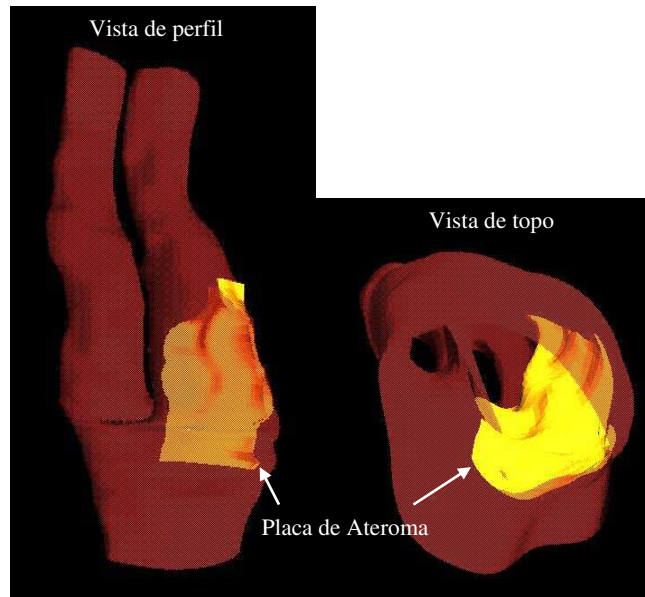


Fig. 5.3: Carótida doente. Diferentes pontos de visão que permitem observar em detalhe a placa de ateroma existente no interior da carótida.

## 5.2 Caracterização 3D da Lesão Aterosclerótica

A última fase do projecto envolveu a caracterização da lesão aterosclerótica, considerando o último caso clínico estudado (C.N.). Como tal, criou-se um conjunto de opções de visualização da placa de ateroma num interface gráfico que permitirá ao médico avaliar a gravidade da doença. Este programa funciona assim como ferramenta auxiliar ao diagnóstico da doença, fornecendo uma segunda opinião ao médico. Se até agora a avaliação da doença era feita quase exclusivamente a partir de imagens ecográficas bidimensionais, este trabalho vem no sentido de proporcionar um diagnóstico alternativo, baseado na anatomia da artéria e na caracterização da placa de ateroma em 3 dimensões.

O interface gráfico de avaliação do risco da doença, criado em *MatLab* e que será descrito no capítulo seguinte, permite ao médico visualizar a anatomia tridimensional da carótida em conjunto com a placa de ateroma. Na Fig. 5.4

é apresentado o resultado relativo à representação da superfície da placa. Por manipulação, desta estrutura (rotação e zoom) verifica-se que a superfície desta lesão é regular.

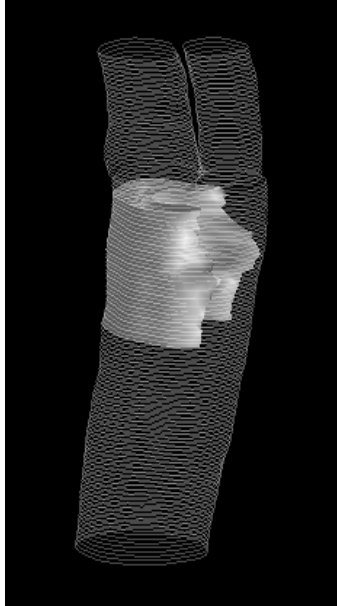


Fig. 5.4: Representação da superfície da placa de ateroma (F.C.).

A avaliação da doença por parte do médico, é normalmente feita tomando em consideração informação geométrica e morfológica da placa. Interessa desta forma, estudar igualmente características de textura da placa. A textura da placa foi determinada com base em diferentes parâmetros estatísticos, tal como foi explicado no capítulo anterior. A ideia é tornar a avaliação menos subjectiva, menos dependente do observador, atribuindo características de textura que apenas se baseiam nos dados recolhidos da imagem. Uma característica da placa amplamente estudada é a ecogenicidade, que diz respeito à intensidade do eco na região da placa. Se pensarmos na abordagem tradicional e colocarmos dois médicos diferentes a analisar uma mesma placa, certamente chegarão a diagnósticos diferentes quanto à gravidade da placa, pois terão interpretações diferentes da mesma imagem. Neste novo método, as características morfológicas da placa são determinadas de forma automática ou semi-automática pelo programa e são fornecidas directamente ao médico, cabendo a este avaliar o risco da doença com base nos resultados do programa e tomar a decisão de operar ou não o doente.

Relativamente à carótida doente em análise (F.C.) foram retirados alguns dados/características da placa. Estes são fundamentalmente resultados globais, que podem indicar imediatamente o grau de risco da placa, não necessitando de informação adicional mais pormenorizada para fazer o diagnóstico da doença. Os resultados são apresentados na Fig. 5.5.

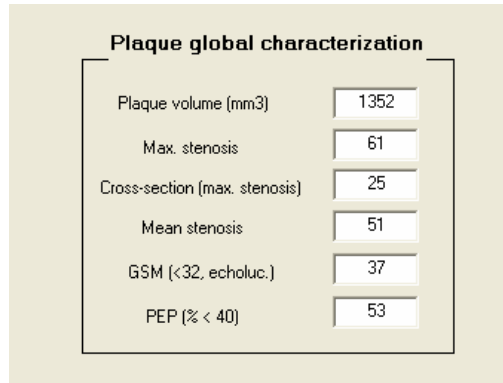


Fig. 5.5: Caracterização global da placa para efeito de diagnóstico.

Concretizando, no interface gráfico, para além da anatomia da carótida e da placa, é possível aceder à informação global clinicamente relevante, tal como: o volume da placa, estenose máxima e média, GSM e PEP. Para este caso concreto, os resultados são, de um modo geral, comparáveis com os obtidos pela abordagem convencional em 2D (ver Fig. 4.2): GSM de 37 (40, na caracterização 2D), estenose máxima de 61% (65%) e a PEP, ou percentagem de pixels hipoecogénicos, obtida é de 53% (51%).

O volume da placa ( $1352 \text{ mm}^3$ ) pode igualmente ser considerado, no entanto a sua importância depende directamente da extensão da placa. Mais importante é o estudo das alterações no volume ao longo do tempo, que pode ser seguido em rigor com este método.

A importância de se proceder à caracterização das propriedades ecográficas da placa ao nível local fica demonstrada de seguida. As características de ecogenicidade da placa, em concreto o GSM, determinam que a placa é inofensiva, considerando o parâmetro consensual nos estudos de caracterização da placa (GSM de 32). Esta classificação binária é, no entanto, na maior parte dos casos muito simplista na medida em que não toma em consideração se o GSM se encontra próximo do threshold apontado na literatura, e em segundo lugar, porque não fornece qualquer indicação acerca da extensão das regiões vulneráveis no

interior da lesão aterosclerótica.

Desta forma, a análise local e identificação das regiões instáveis dentro da placa revela-se de importância maior face à caracterização global da placa. Assim, com o auxílio da análise computacional e em concreto do programa desenvolvido, o médico pode estudar outros parâmetros estatísticos, procurando conhecer e identificar potenciais focos da doença, gravando esses resultados, para que, em estudos seguintes possa fazer as seguintes análises: procurar em primeiro lugar perceber se as regiões que inicialmente considerou perigosas evoluíram no sentido de uma alteração dos valores estatísticos e se a área ocupada aumentou de extensão. Estas características podem fornecer informação importante quanto ao índice de actividade da placa.

Existem na literatura diversos estudos de textura da placa de ateroma, que se baseiam fundamentalmente na percentagem de estenose e mediana dos *pixels* da placa. Relativamente aos restantes parâmetros estatísticos estimados, e que são objecto desta análise computacional, não existe um consenso, ou valores *standard* aceites na generalidade dos estudos, que permitam com base nos mesmos, inferir se uma placa apresenta muito, pouco ou nenhum risco. Nesta medida, a análise estatística local não permite tirar conclusões imediatas quanto à gravidade da placa, até porque os resultados obtidos não reflectem um espectro largo de doentes.

O sistema de avaliação e visualização da placa serve sobretudo para que o médico possa investigar possíveis focos de interesse da doença e numa fase mais avançada possa igualmente servir como ferramenta para um estudo mais aprofundado, que procure estabelecer uma correlação entre diversos parâmetros estatísticos e o risco da doença aterosclerótica. Os resultados apresentados na Fig. 5.6 reflectem possíveis observações que podem ser feitas relativamente à avaliação local da doença, identificando focos de potencial interesse. Para cada um dos parâmetros e limite de valores escolhido, é feita uma possível interpretação no contexto da caracterização da placa.

A Fig. 5.6 refere-se à análise local, por parâmetros estatísticos que permitem identificar regiões com características de ecogenicidade e textura associadas a vulnerabilidade e risco de doença. Em primeiro lugar, a escolha de um valor de mediana inferior a 20 permite observar a existência de duas regiões hipoeogénicas na parte central da placa de ateroma; em segundo lugar, o valor de desvio padrão, uma medida relativa à dispersão dos pixels na escala

de cinzentos, superior a 20, permite verificar que as regiões mais heterogêneas estão predominantemente localizadas na periferia da placa.

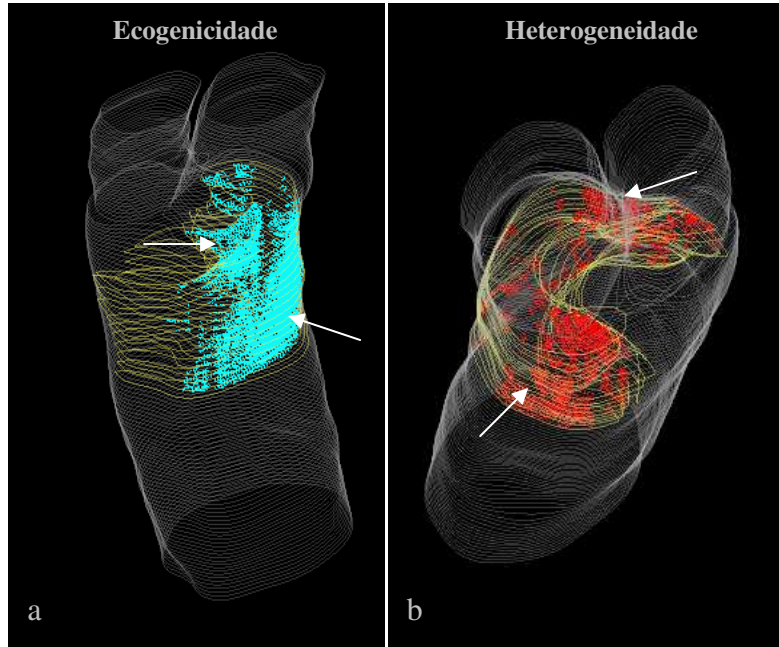


Fig. 5.6: Diagnóstico local da placa, a partir do estudo da mediana (a) e do desvio padrão (b).

Os resultados apresentados podem fornecer indicações ao médico, que pode adequar a avaliação à sua maneira, estudando os parâmetros que considerar mais relevantes para o diagnóstico da doença, visualizando áreas de maior importância e de risco, ou em alternativa, conhecer em pormenor a geometria da placa.

## 6. INTERFACE

Ao longo do programa de segmentação, reconstrução e diagnóstico de carótida e placa de ateroma, o utilizador interage com um interface gráfico que lhe permite controlar cada uma destas etapas. Começando pelo processo de segmentação, o esquema de controlo, cujo interface é apresentado na Fig. 6.1, é definido da seguinte forma: em cada imagem segmentada é apresentada uma janela que interroga o utilizador quanto à validade da segmentação e à presença de placa de ateroma na imagem.

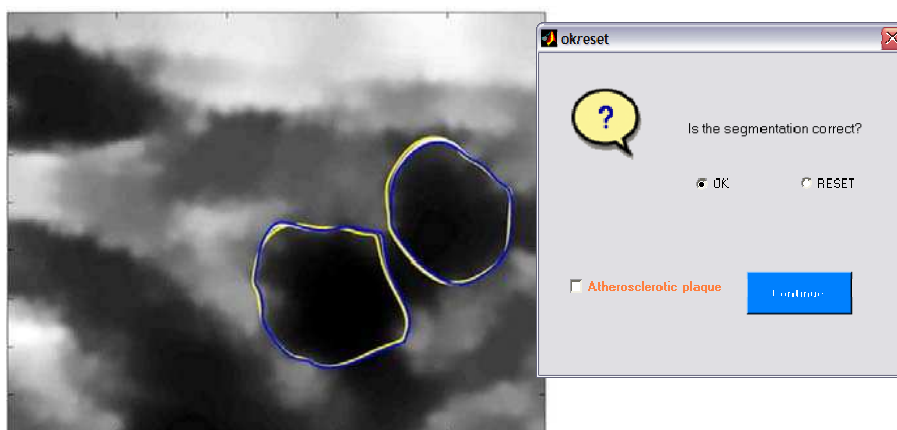


Fig. 6.1: Interface do processo de segmentação, onde o médico pode validar ou não a segmentação automática e assinalar a presença de placa de ateroma.

Caso a segmentação seja correcta, o programa evolui para a imagem seguinte e guarda a informação quanto à existência de placa a segmentar num processo posterior. No caso em que a segmentação não é válida, o contorno activo é apagado, e é aberta uma outra janela (Fig. 6.2) que permite diversas opções, entre as quais: escolher manualmente os pontos que definem as curvas ou optar por adoptar as curvas definidas no plano anterior; escolher pacotes de parâmetros de evolução do contorno activo predefinidos, permitindo uma evolução mais forte e irregular, ou mais fraca e suave; pode também indicar manualmente os valores para cada um dos parâmetros do contorno activo, e ainda conhecer os

significados desses parâmetros num menu de ajuda à disposição do utilizador do programa.

Os parâmetros que definem o comportamento e adaptação do contorno são: *alpha*- parâmetro de elasticidade, *beta* - parâmetro de rigidez, *gamma* - viscosidade e contribuição ou peso das forças externas do campo. Dado que a inicialização foi feita pela região onde são detectadas as paredes da carótida externa e interna, foi também incluída a possibilidade de manipular os dois contornos independentemente. No momento em que as carótidas convergem para formar a carótida primitiva, este interface é modificado por forma a permitir a manipulação apenas deste contorno e não dos dois como anteriormente se verificava.



Fig. 6.2: Interface que permite ao médico parametrizar o algoritmo de segmentação da carótida baseado em contornos activos.

Depois de efectuada a segmentação da carótida, interessa repetir o mesmo procedimento para a detecção dos contornos que definem a placa de ateroma. No interface descrito anteriormente, o utilizador indica os cortes transversais onde a placa está presente. Por forma a tornar o processo de segmentação computacionalmente mais leve, optou-se por segmentar em primeiro lugar as paredes da carótida e em segundo lugar, a placa de ateroma, partindo apenas



dos cortes transversais necessários e seleccionados pelo utilizador. As imagens de interesse para a segmentação da placa, onde já estão definidos os contornos da carótida, são abertas sequencialmente em conjunto com um interface (Fig. 6.3) em tudo semelhante ao apresentado na imagem anterior.



Fig. 6.3: Interface semelhante ao apresentado na figura anterior, mas desta vez para parametrizar o algoritmo de segmentação da placa.

A próxima fase do projecto diz respeito ao diagnóstico e classificação da placa de ateroma. O interface gráfico deve assegurar, em primeiro lugar, a visualização tridimensional da placa e em segundo lugar, permitir a avaliação quer global quer local dos parâmetros que permitem classificar a placa quanto à sua textura (ecogenicidade e heterogeneidade). A forma de conseguir cumprir este objectivo passou pelo desenvolvimento de um interface que permite um conjunto de manipulações na avaliação da geometria e detecção de regiões na placa de maior risco e fornece toda a informação necessária para um primeiro diagnóstico mais global da placa. O interface criado tem o aspecto apresentado na Fig. 6.4.

Na janela são apresentados os seguintes elementos: na parte central, é possível observar a malha de elementos finitos que define as paredes da carótida o contorno da placa. Esta malha tridimensional é o resultado do processo de segmentação e redefinição da parede vascular, incorporando o limite externo da placa. A ideia é usar a carótida como modelo de enquadramento da placa, permitindo inferir o modo como esta se encontra distribuída pelo lúmen da carótida e o seu volume relativo ocupado. É portanto nesta imagem, que funciona como *scaffold*, que vão ser apresentados quer os resultados da segmentação da placa,

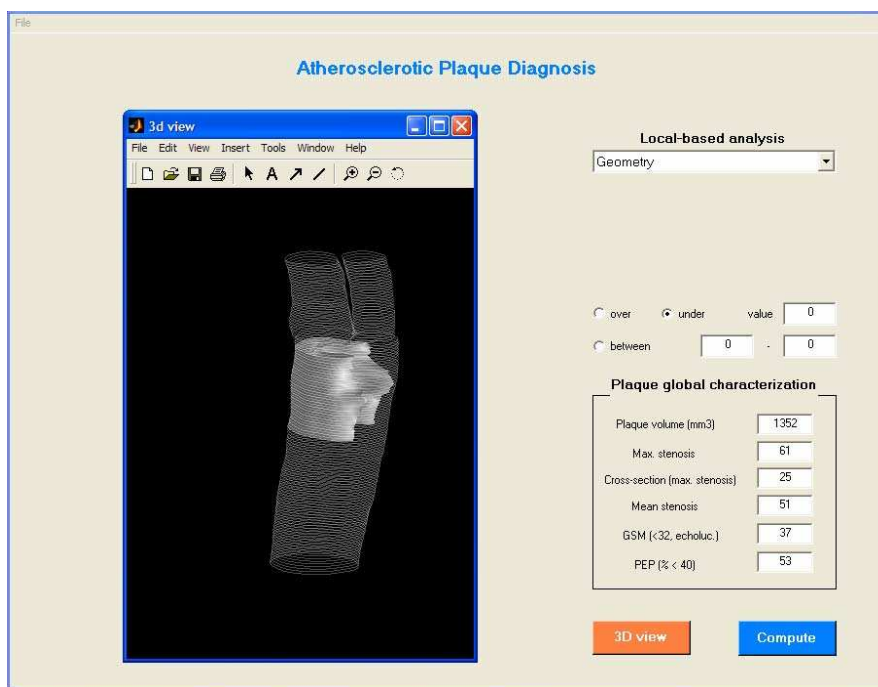


Fig. 6.4: Interface para diagnóstico da placa aterosclerótica.

tais como, a geometria e informação de intensidade dos *pixels* do volume, quer os referentes à análise estatística realizada.

Na parte direita da janela, são indicadas várias opções de diagnóstico em forma de *popup menu*. Os resultados das diversas opções são apresentados, conforme referido atrás, na parte central da janela. Entre estas opções estão: a visualização da informação 3D presente no interior da placa, em escala de cinzentos; a possibilidade de obter a superfície da placa com parâmetros de sombra e luminosidade, obtendo assim uma melhor percepção da geometria da placa, o que permite por exemplo verificar à partida se é muito ou pouco irregular; adicionalmente, existe a possibilidade de observar as regiões na placa caracterizadas pelos parâmetros estatísticos seleccionados pelo utilizador. Esses parâmetros estatísticos correspondem aos apresentados na secção da classificação da placa aterosclerótica e requerem a introdução de limites máximo, mínimo ou intervalo entre limites, conforme o médico desejar. Os *pixels* que cumpram as características introduzidas no programa são apresentados em sobreposição com a geometria da carótida, permitindo averiguar as regiões que apresentam maior risco no interior da placa.

Ainda na parte direita, mas em baixo, é apresentado um quadro com informação clínica relevante, decorrente do processo de avaliação global da placa de ateroma. Informações de volume, GSM global e grau de estenose são aí apresentados. Como nota final deste interface, refere-se ainda a possibilidade de, para cada resultado, escolher a opção 3D, que permite "navegar" pelo resultado obtido, rodando e ampliando a imagem.

## 7. CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO

### 7.1 *Conclusões*

O evento cerebral embólico, em resultado da aterosclerose carotídea é conhecido por ser a principal etiologia fisiológica do acidente vascular cerebral. Actualmente, a ultrasonografia 2D é o método de diagnóstico mais usado na doença, por ser não invasivo e pouco dispendioso. A avaliação do risco da doença, e consequente selecção de doentes para endarterectomia, tem em consideração a sintomatologia clínica previamente existente e o grau de estenose ao nível da bifurcação carotídea.

A intervenção cirúrgica configura-se muito importante para doentes com um elevado grau de estenose; porém, em doentes assintomáticos e/ou que apresentem grau de estenose reduzido, permanece por esclarecer qual o sub-grupo de doentes que irá beneficiar com endarterectomia carotídea ou outras estratégias terapêuticas, como angioplastia transluminal percutânea ou colocação de stent.

Neste contexto, tem sido atribuída uma importância cada vez maior à morfologia e textura da placa de ateroma, sendo que hoje em dia são estudados potenciais critérios que possibilitem uma estratificação dos doentes de acordo com diferentes categorias de risco da doença aterosclerótica. Existem actualmente estudos desenvolvidos com o objectivo de caracterizar as placas de ateroma em duas dimensões, com base nas suas propriedades ultrasónicas, no entanto estes permanecem pouco objectivos e não reprodutíveis pois estão dependentes da escolha de uma imagem representativa da placa de ateroma.

Neste sentido, é desenvolvida nesta tese uma ferramenta computacional que permite um diagnóstico mais completo e preciso da lesão aterosclerótica. Esta análise é feita a partir da reconstrução tridimensional da carótida e da placa de ateroma, com posterior caracterização da placa. A extracção dos pixels que constituem a placa permite não só caracterizá-la globalmente em termos morfológicos e de textura, como também identificar potenciais focos indicadores de vulnerabilidade e risco de doença.

O programa que possibilita a construção de um modelo 3D da carótida e diagnóstico da placa resulta da combinação de um conjunto de algoritmos que funcionam de forma semi-automática, possibilitando a intervenção e correcção médicas, de todo desejáveis. A reconstrução é feita a partir de sequências de imagens ecográficas transversais ao eixo longitudinal da carótida e aproximadamente paralelas entre si. O algoritmo não utiliza informação de posição e orientação espacial da sonda ultrasónica. Além do benefício clínico devido à análise 3D, o algoritmo proposto apresenta a vantagem muito significativa de não necessitar de equipamento de localização espacial acoplado à sonda ultrasónica, que é dispendioso e não está normalmente disponível na maioria das instalações médicas.

A reconstrução da carótida e das fronteiras das placas faz-se numa base de reconstrução de superfícies (*surface rendering*) a partir das imagens ecográficas, aproximadamente paralelas. O algoritmo desenvolve-se em vários passos de processamento com o seguinte encadeamento: 1) Pré-processamento para redução do ruído *speckle* que corrompe as imagens ecográficas, 2) Extração dos contornos da carótida e das placas em cada imagem através de contornos activos, 3) Amostragem e suavização dos contornos, 4) Ligação dos contornos das várias imagens, 5) Alinhamento dos mesmos por forma a compensar as variações de posição da sonda durante o processo de aquisição, 6) Suavização longitudinal e finalmente 7) Construção da malha de elementos finitos num formato normalizado de VRML. A reconstrução do interior das placas é feita numa perspectiva de reconstrução de volume (*volume rendering*) apenas nas regiões delimitadas pelos contornos das placas extraídas durante a fase de segmentação das fronteiras. O volume reconstruído é caracterizado de acordo com os critérios de avaliação de risco descritos na literatura.

A necessidade de garantir poucas variações na posição da sonda e pequenas alterações de velocidade são traduzidas no estabelecimento de um protocolo rígido de aquisição que, como foi mostrado, conduz a erros de posição pouco significativos ao longo do eixo longitudinal, menos de meio milímetro num percurso de 8cm, e a pequenos erros segundo a direcção transversal. Estes últimos são compensados durante a fase de alinhamento.

Neste projecto, a avaliação da aterosclerose faz-se através da visualização da geometria da carótida e da placa em três dimensões e através da caracterização da placa quanto à sua vulnerabilidade/instabilidade. Esta é avaliada através

da análise da textura da placa de forma a permitir estimar, tão rigorosamente quanto possível, a gravidade da doença, o risco de AVC e portanto a necessidade de intervenção cirúrgica.

O algoritmo foi testado com dados reais através das seguintes experiências. Procedeu-se à reconstrução de duas carótidas-modelo, uma saudável (J.S.) e outra doente (F.C.), observando-se que a segunda apresenta uma geometria muito irregular em relação à carótida normal e apresenta igualmente um estrangulamento nítido do lúmen do ramo interno da carótida, na proximidade da bifurcação. A malha de elementos finitos representando a carótida e as placas pode ser observada pelo médico num ambiente de realidade virtual onde pode percorrer em pormenor toda a estrutura tridimensional da carótida e da placa, conhecer em rigor a sua geometria e avaliar o grau de estenose provocado pela placa. A geometria da placa é um primeiro indicador da gravidade da doença. Em concreto, se a geometria for muito irregular e a placa causar um bloqueio significativo do lúmen da carótida, esta deve ser imediatamente diagnosticada como perigosa e o doente deve seguir para cirurgia.

A avaliação da doença por parte do médico, é feita não apenas com base na informação geométrica mas também de eco-estrutura da placa. Desta forma, o algoritmo caracteriza a textura da placa através do cálculo de diferentes estatísticas, tais como: média, mediana, desvio padrão, variância, assimetria e curtose. A grande vantagem deste tipo de análise é a de diminuir a subjectividade do diagnóstico inerente ao juízo pessoal de cada médico no que respeita à morfologia da placa. A caracterização da placa faz-se em termos globais e locais. Neste momento, parâmetros como o grau de estenose, GSM e índice de actividade são usados para classificar a placa em duas dimensões. Relativamente a outros parâmetros estatísticos usados para a classificação, designadamente, desvio padrão, variância e curtose, parecem não existir ainda valores consensuais usados na classificação de placas. As medidas estatísticas fornecem indicadores de tendência e foram esses indicadores que foram utilizados aqui para classificar as placas. Assim, às regiões mais hipocogénicas, mais escuras, está associado um maior risco. O terceiro caso clínico estudado ilustra as potencialidades da ferramenta de diagnóstico desenvolvida neste tese.

De acordo com os dados clínicos obtidos (C.N.), existe concordância entre a caracterização convencional em 2D e a nova abordagem, sendo que a última permite tirar novas conclusões e estabelecer linhas de diagnóstico diferentes e mais

rigorosas. Um aspecto importante que é abordado por este programa, e que constitui uma vantagem face aos métodos de caracterização da lesão aterosclerótica existentes, traduz-se na possibilidade de identificar regiões potencialmente vulneráveis no interior da placa de ateroma, que poderão fornecer indicações diferentes em relação às obtidas na caracterização global. Considerando, por exemplo, um dos parâmetros mais importantes, o GSM, este representa a mediana de toda a placa e pode não reflectir necessariamente a presença de regiões hipoecogénicas, mais vulneráveis.

A avaliação da placa, segundo o método proposto nesta tese, e recorrendo à ultrasonografia 3D não invasiva, pode fornecer um contributo importante na forma como a lesão aterosclerótica é visualizada, diagnosticada e tratada.

## 7.2 *Trabalho Futuro*

O trabalho desenvolvido e apresentado nesta tese permite linhas de desenvolvimento futuro extremamente importantes. Listam-se aqui alguns possíveis desenvolvimentos ao trabalho efectuado.

- Reconstrução de todo o volume que define a lesão aterosclerótica com base nas imagens observadas e respectivas localizações espaciais, recorrendo a métodos de inferência estatística.
- Segmentação da carótida e das placas ateroscleróticas a partir do volume reconstruído, menos ruidoso, interpolado e compensado do ponto de vista do alinhamento, usando superfícies deformáveis.
- Validação clínica dos resultados com recurso a especialistas médicos e por comparação com outras modalidades, designadamente MRI.
- Desenvolvimento de um ensaio clínico de largo espectro, para avaliar os parâmetros de eco-estrutura 3D que se relacionam mais significativamente com o risco de doença.

## 8. APÊNDICE

Em apêndice são apresentados dois artigos elaborados com base no trabalho desenvolvido neste projecto. Estes foram posteriormente submetidos e aceites: o primeiro, para a 3rd Iberian Conference on Pattern Recognition and Image Analysis (IbPRIA), a realizar-se em Girona, Barcelona, de 6 a 8 de Junho de 2007. O segundo, para a revista "Angiografia e Cirurgia Vasculare", da Sociedade Portuguesa de Angiografia e Cirurgia Vasculare, a publicar em Março de 2007. Foi também recentemente submetido um artigo para publicação em revista, na "IEEE Transactions on Medical Imaging". Relativamente ao conteúdo destes artigos, o primeiro foca essencialmente o método de reconstrução tridimensional usado para a criação de modelos realísticos da carótida e da placa de ateroma. Estes modelos são depois usados para o diagnóstico da lesão aterosclerótica, que é também discutido no artigo, em menor detalhe. O segundo é dirigido essencialmente à comunidade médica, constitui uma revisão do estado da arte em métodos de caracterização da carótida e da lesão aterosclerótica, quer segundo métodos tradicionais, quer recorrendo à ecografia tridimensional. O artigo termina com a descrição da abordagem que foi estudada neste projecto, apresentando alguns resultados experimentais. Por fim, o último artigo, cujo resultado de aceitação ainda se desconhece (por esse motivo não foi colocado em apêndice) foi escrito sob a forma de artigo estendido, onde são discutidos em detalhe todos os aspectos anteriormente abordados na tese.



## BIBLIOGRAFIA

- [1] Souza, L. and Castro, C., Avaliação da Aterosclerose carotídea por intermédio de ultrasonografia e ressonância magnética. *Radiol Bras* 2005; 38(2): 81 – 94.
- [2] Xu, C. and Prince, J.L., Snakes, shapes, and gradient vector flow. *IEEE Transactions on Image Processing*, Vol. 7, No. 3, March 1998.
- [3] Mattsson, P. and Eriksson, A., Segmentation of Carotid Arteries from 3D and 4D Ultrasound Images, 2002.
- [4] Cunha L., Epidemiologia da doença vascular cerebral. In: Carvalho de Sousa J (ed). *Aterotrombose*. 2000, Sanofi, Lisboa.
- [5] Gonçalves, A.F. and Cardoso, S.M., Prevalência dos acidentes vasculares cerebrais em Coimbra. *Acta Med Port.* 1997; 10 : 543 – 550.
- [6] Orenca, A.J. and Biller, J., Epidemiology and natural history of adult ischemic cerebrovascular disease. In: Zierler RE (ed). *Surgical management of cerebrovascular disease*. 1995, McGraw Hill.
- [7] Fernandes e Fernandes J., Pedro L.M. and Freire J.P., Prevalência da doença carotídea oclusiva extracraniana. Estudo não-invasivo. *Acta Médica Portuguesa*. 1992; 5 : 5 – 10.
- [8] Delsanto, S. et al, CULEX-Completely User-independent Layers EXtraction: Ultrasonic Carotid Artery Images Segmentation, Proceedings of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference Shanghai, China, September 1 – 4, 2005.
- [9] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, "Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis", *J. Am. Med. Assoc.*, pp.273 : 1421 – 8, 1995.
- [10] Stary HC, Blankenhorn, DH, Chandler AB. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerotic-prone regions. *American Heart Association. Arterioscler Thromb.* 1992; 12 : 120.
- [11] Tortora, G.J. and Grabowski, S.R.(2000) *Principles of anatomy and physiology*, 9th edition, John Wiley & Sons, Inc., USA, ISBN 0 – 47136692 – 7.
- [12] Jensen, J.A., *Estimation of Blood Velocities Using Ultrasound: a Signal Processing Approach*. Cambridge University Press, Cambridge, Great Britain, 1996.
- [13] Pedro, L.M., *Uma janela para a aterosclerose. A ultrassonografia de alta definição no estudo da parede arterial*. Tese de Doutoramento. Lisboa, 2003.
- [14] American Heart Association, "Heart and Stroke Facts." [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org) 2003.
- [15] Bauer, R.B. et al. Arteriographic study of sites, incidence and treatment of arteriosclerotic lesions. *Neurology*. 1962; 12 : 698 – 711.
- [16] LoGerfo, F.W. et al. Flow Studies in a model carotid bifurcation. *Arteriosclerosis*. 1981; 1 : 235 – 241.
- [17] Ku, D.N., Giddens, D.P., Zarins, C.K., Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*. 1985; 5 : 293 – 302.

- 
- [18] White, F.M. (1999) Fluid Mechanics, 4th edition, WBC/McGraw-Hill Companies Inc. ISBN 0 – 07 – 116848 – 6.
- [19] Carpenter, J.F., Lexa, F.J. and Davis, J.T., Determination of duplex Doppler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Stroke 27695 – 9, 1996.
- [20] Leahy, A.L., McCollum, P.T. and Feeley, T.M., Duplex ultrasonography and selection of patients for carotid endarterectomy: plaque morphology or luminal narrowing? J. Vasc. Surg. 8 558 – 62, 1988.
- [21] Taylor, K.W., Burns, P.N. and Wells, P.N., Clinical Applications of Doppler Ultrasound (New York: Raven), 1987.
- [22] Carneiro, T., Mendes, L.M., Freire, J.P., Fernandes e Fernandes J., Doença cerebrovascular extracraniana: a decisão terapêutica e a utilização da angiodinografia na prática clínica. Rev Port Clin Geral 2001;17:295 – 304
- [23] Geroulakos, G. et al, Ultrasonic carotid artery plaque structure and the risk of cerebral infarction on computed tomography, J. Vasc. Surg., vol. 20, no. 2, pp. 263,266, August 1994.
- [24] El-Barghouty, N., Geroulakos, G., Nicolaides, A., Androulakis, A. and Bahal, V., Computer assisted carotid plaque characterization, Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., vol. 9, pp. 548 – 557, 1995.
- [25] Christodoulou, C.I. et al, A Comparative Study of Morphological and other Texture Features for the Characterization of Atherosclerotic Carotid Plaques , CAIP 2003, Proc of the 10th international conference, Computer Analysis of Images and Patterns, Groningen, The Netherlands, 165-173, 2003.
- [26] Loizou, C.P., Pattichis, C.S., Istepanian, R.S.H., Pantziaris, M. and Nicolaides, A., Atherosclerotic carotid plaque segmentation, Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Francisco, CA, USA, September 1-5, 2004.
- [27] Abdel-Dayem, A.R. and El-Sakka, M.R., A novel morphological-based carotid artery contour extraction, CCECE 2004- CCGEI 2004, Niagara Falls, Mayhai, 0 – 7803 – 8253, 2004.
- [28] Mao, F., Gill, J., Downey, D. and Fenster, A., Segmentation of Carotid Artery in Ultrasound Images, Proceedings of the 22nd Annual EMBS international Conference, July 23-28, Chicago IL, 2000.
- [29] Abolmaesumi, P., Sirouspour, M.R. and Salcudean, S.E., Real-Time Extraction of Carotid Artery Contours from Ultrasound Images, Proceedings of the 13th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS00), 2000.
- [30] Liguori, C., Paolillo, A. and Pietrosanto, A., An automatic Measurement System for the Evaluation of Carotid Intima-Media Thickness, IEEE Trans. on Instrumentation and Measurement, vol. 50, no.6, December 2001.
- [31] Stoitsis, J., Golemati, S., Nikita, K.S. and Nicolaides, A.N., Characterization of carotid atherosclerosis based on motion and texture features and clustering using fuzzy c-means, Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Francisco, CA, USA September 1 – 5, 2004.
- [32] Theoharakis, P., Kalatzis, I., Dimitropoulos, N. and Cavouras, D., Computer Based Analysis of Ultrasound Images for Assessing Carotid Artery Plaque Risk, Proceedings of the 3th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis, 2003.
- [33] Pattichis, C.S., Pantziaris, M. and Nicolaides, A., Texture-Based Classification of Atherosclerotic Carotid Plaques, IEEE Transactions on Medical Imaging, Vol. 22, No. 7, July 2003.

- 
- [34] Loizou, C., Christodoulou, C., Pattichis, C.S., Istepanian, R., Pantziaris, M. and Nicolaides, A., Speckle reduction in ultrasound images of atherosclerotic carotid plaque, A., DSP 2002, vol.2, pp 525 – 528, 2002.
- [35] Loizou, C., Pattichis, C.S., Christodoulou, C.I., Istepanian, R., Pantziaris, M. and Nicolaides, A., Comparative Evaluation of Despeckle Filtering In Ultrasound Imaging of the Carotid Artery, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, vol. 52, no. 10, october 2005.
- [36] Sanches J. and Marques J.S., A MAP estimation algorithm using IIR recursive filters, Proceedings International Workshop on Energy Minimization Methods in Computer Vision and Pattern Recognition, Lisbon, Portugal, July 2003.
- [37] Fenster A., Downey, D.B. and Cardinal, H.N., Three-dimensional ultrasound imaging, Topical Review, Phys. Med. Biol. 46 (2001) R67-R99.
- [38] Faro, <http://www.faro.com/products/faroarm.asp>
- [39] Polhemus, <http://www.polhemus.com/>
- [40] Polaris, <http://www.ndigital.com/polaris.php>
- [41] Stytz, M.R., Frieder, G. and Frieder, O., ACM Computing Surveys, Three-Dimensional Medical Imaging: Algorithms and Computer Systems, vol.23, no.4, December 1991.
- [42] Chen, C. et al, Segmentation of arterial geometry from ultrasound images using balloon models, IEEE.
- [43] Ainsworth, C. et al, 3D Ultrasound Measurement of Change in Carotid Plaque Volume, A Tool for Rapid Evaluation of New Therapies, Stroke; 36; 1904-1909, 2005.
- [44] Barratt, D.B. et al, Reconstruction and Quantification of the Carotid Artery Bifurcation From 3-D Ultrasound Images, IEEE Transactions on Medical Imaging, Vol. 23, No. 5, May 2004.
- [45] Younis, H.F. et al, Hemodynamics and wall mechanics in human carotid bifurcation and its consequences for atherogenesis: investigation of inter-individual variation, Biomechan Model Mechanobiol, 2004.
- [46] Landry, A., Spence, J.D. and Fenster, A., Measurement of Carotid Plaque Volume by 3-Dimensional Ultrasound, Stroke, 35, 864 – 869, 2004.
- [47] Dionisiol, K. et al, Three-Dimensional Characterization of Carotid Plaque Structure and Deformation with Non-Invasive Ultrasound Imaging, Computers in Cardiology 2004; 31 : 237 – 240, 2004.
- [48] Allott, C.P., Barry, C.D., Pickford, R. and Waterton, J.C., Volumetric assessment of carotid artery bifurcation using freehand-acquired, compound 3D ultrasound, Br J Radiol. Mar;72(855) : 289 – 92, 1999.
- [49] Bucek, R. et al, Three-Dimensional Color Doppler Sonography in Carotid Artery Stenosis. AJNR Am J Neuroradiol 24 1294 – 1299, August 2003.
- [50] Abbot, J. and Thurstone F., Acoustic Speckle: Theory and Experimental Analysis, Ultrasound Imaging vol.1, pp. 303 – 324, 1979.
- [51] Burckhardt C., Speckle in Ultrasound B-Mode Scans, IEEE Trans. on Sonics and Ultrasonics, vol. SU-25, no.1, pp. 1-6, January 1978.
- [52] Nascimento J., Sanches J.M., Marques J.S., A Method for the Dynamic Analysis of the Heart Using a Lyapounov Based Denoising Algorithm, IEEE EMBC 2006, IEEE International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), August 30-September 3, New York City, USA, 2006.
- [53] Rohling, R.N., Gee, A.H. and Berman, L., Automatic registration of 3-D ultrasound images, Ultrasound Med. Biol. 24 (6), 841 – 854, 1998.

- 
- [54] Maintz, J.B.A. and Viergever M.A., A Survey of Medical Image Registration, *Medical Image Analysis*, vol.2, no.1, pp. 1 – 16, 1998.
- [55] Rohling, R.N. et al, A comparison of freehand three-dimensional ultrasound reconstruction techniques, *Medical Image Analysis*, vol.4, no.4, pp.339 – 359, 1999.
- [56] Ogawa, S. et al., Three Dimension Ultrasonic Imaging for Diagnosis of Breast Tumor, *Proc. British Machine Vision Conference*, Edinburgh, pp.1677 – 1680, 1998.
- [57] Nelson, T.R. and Pretorius, D.H., Interactive Acquisition, Analysis and Visualization of Sonographic Volume Data, *International Journal of Imaging Systems and Technology*, vol.8, pp.26 – 37, 1997.
- [58] ACAS Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis, *Stroke*, vol.25, no.12, pp.2523 – 2524, 1994.
- [59] McNerney, T. and Terzopoulos, D., Topology Adaptive Deformable Surfaces for Medical Image Volume Segmentation, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 18, No. 10, October 1999.
- [60] Xu, C. and Prince, J.L., Active Contours, Deformable Models, and Gradient Vector Flow, <http://iacl.ece.jhu.edu/projects/gvf/>.
- [61] Silveira, M., Jorge S. Marques, Multiple Active Contour Models based on the EM algorithm, *IEEE International Conference on Image Processing, ICIP 2005*, Genova, Italy, September 2005.
- [62] Yaniv, Z. and Cleary, K., *Image-Guided Procedures: A Review*, *Computer Aided Interventions and Medical Robotics*, 2006.
- [63] Kim, D. and Park, J., Visualization of the internal carotid artery using MRA images, *Magnetic Resonance Imaging* 23 (2005) 27-33.
- [64] Bullitt, E. and Aylward, S.R., Volume rendering of segmented image objects. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 21(8):998:1002, 2002.
- [65] Xu, C. and Prince, J.L., Gradient Vector Flow: A New External Force for Snakes, 66 *IEEE Proc. Conf. on Comp. Vis. Patt. Recog. (CVPR'97)*.
- [66] Besl, P. and McKay, N., A Method for Registration of 3-D Shapes, *Trans. PAMI*, Vol. 14, No. 2, 1992.
- [67] <http://tecfa.unige.ch/guides/vrml/vrmlman/>
- [68] Dias, J., Silva, T., and Leitão, J., Adaptive Restoration of Speckled SAR Images Using a Compound Random Markov Field, *Proceedings IEEE International Conference on Image Processing, Chicago*, vol.II, pp. 79-83, October 1998.
- [69] Pizurica, A. et al, De-speckling SAR images using wavelets and a new class of adaptive shrinkage estimators. *IEEE 2001, ICIP Thes.-Greece*, pp. 233-236.
- [70] Lim, J.S., *Two-Dimensional Signal and Image Processing*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1990.
- [71] Yue, Y., Croitoru, M.M., Bidani, A., Zwischenberger, J.B. and Clark J.B., Ultrasonic speckle suppression using robust nonlinear wavelet diffusion for LV volume quantification, in *Processing 26th Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC '04)*, San Francisco, CA, September, 2004.
- [72] Figueiredo, M.A.T. and Nowak, R.D., An EM algorithm for wavelet-based image restoration, *Dept. of Electr. & Comput. Eng., Inst. of Telecommun., Lisboa, Portugal; IEEE Transactions on Image Processing*, Vol. 12, No. 8, 2003.
- [73] Sanches, J., Bioucas Dias, J.M. and Marques, J.S., Minimum Total Variation In 3d Ultrasound Reconstruction, *2005 IEEE International Conference on Image Processing - ICIP 2005*, Genova, Italy , September 2005.

- 
- [74] Figueiredo, M., Bioucas-Dias, J., Oliveira, J. and Nowak, R., On total-variation denoising: A new majorization-minimization algorithm and an experimental comparison with wavelet denoising, IEEE International Conference on Image Processing - ICIP'2006, Atlanta, GA, USA, October 2006.
- [75] Shankar, P.M., Speckle Reduction in Ultrasound B-Scans Using Weighted Averaging in Spatial Compounding, IEEE Trans. on Ultras., Ferr. and Freq. Control, vol. UFFC-33, no.6, November 1986.
- [76] Jain, A., Fundamentals of Digital Image Processing, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1989.
- [77] Huang, T., Yang, G. and Tang, G., A fast two-dimensional median filtering algorithm, IEEE Transactions Acoust. Speech Signal Processing, vol.27, no.1, 13 – 18, 1979.
- [78] Greiner, T., Loizou, C., Pandit, M., Mauruschat, M. and Albert, F.W., Speckle Reduction in Ultrasonic Imaging for medical Applications. Proc of the ICASSP91, Toronto Canada, May 14-17, 1991, pp. 2993-2996.
- [79] Backman, I., Handbook of Medical Imaging, Processing and analysis. Academic Press, 2000.
- [80] Nascimento, J., Sanches, J.M. and Marques, J.S. A method for the dynamic analysis of the heart using a lyapounov based denoising algorithm. In *Proceedings IEEE EMBC 2006*, New York City, USA, August 30-September 3 2006. IEEE International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS).
- [81] Sanches, J. and Marques, J.S. Image denoising using the lyapunov equation from non-uniform samples. In *Proceedings ICIAR 2006*, Póvoa de Varzim, Portugal, September 2006. International Conference on Image Analysis and Recognition.
- [82] Bartels, R. and Stewart, G.W. Solution of the matrix equation  $a x + x b = c$ . *Communications of the ACM*, 15(9):820–826, September 1972.
- [83] Barraud, A.Y. A numerical algorithm to solve  $a x a - x = q$ . *IEEE Transactions Automatic Control*, AC-22:883–885, 1977.
- [84] Calvetti, D. and Reichel, L. Application of adi iterative methods to the restoration of noisy images. *Journal SIAM Matrix Anal. Appl.*, 17(1), 1996.
- [85] Besag, J.N., On the statistical analysis of dirty pictures. *J. R. Statist. Soc. B*, 48(3):259302, 1986.
- [86] Vogel, C.R. and Oman, M.E., Fast, robust total variation-based reconstruction of noisy, blurred images. 7(7):813824, 1998.
- [87] Banham, M.R. and Katsaggelos, A.K., Digital image restoration. *IEEE Signal Processing Magazine*, 14(2), March 1997.
- [88] Mlsna, P.A., and Rodriguez, J.J., Gradient and Laplacian-Type Edge Detection in Handbook of Image & Video Processing. A. Bovik, Ed., 415-431. Academic Press, San Diego, CA, 2000.
- [89] Dawant, B.M. and Zijdenbos, A.P., "Image Segmentation" in Handbook of Medical Imaging, Volume 2: Medical Image Processing and Analysis. M. Sonka and J.M. Fitzpatrick, Eds., 71-127. SPIE Press, Bellingham, WA, 2000.
- [90] Terzopoulos, D. and Fleischer, K., Deformable models, *Vis. Comput.*, vol. 4, pp. 306-331, 1988.
- [91] McNerney, T. and Terzopoulos, D., A dynamic finite element surface model for segmentation and tracking in multidimensional medical images with application to cardiac 4D image analysis, *Comput. Med. Imag. Graph.*, vol. 19, pp. 69 83, 1995.
- [92] Leymarie, F. and Levine, M.D., Tracking deformable objects in the plane using an active contour model, *IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Intell.*, vol. 15, pp. 617 – 634, 1993.

- 
- [93] Durikovic, R., Kaneda, K. and Yamashita, H., Dynamic contour: A texture approach and contour operations, *Vis. Comput.*, vol. 11, pp. 277 : 289, 1995.
- [94] Drummond, T. and Cipolla, R., Real-time visual tracking of complex structures. *T. PAMI*, 24(7):932 – 946, 2002.
- [95] Iannuzzi, A., Wilcosky, T., Mercury, M., Rubba, P., Bryan, F. and Bond, G., Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke, *Stroke*, vol. 26, no. 4, pp. 614,619, April 1995.
- [96] Elatrozy, T. et al, The objective characterization of ultrasonic carotid plaque features, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, vol. 16, pp. 223230, 1998.
- [97] Jespersen, S.K., Granholdt, M.-L.M, Wilhjelm, J.E., Wiebe, B., and Hansens, H., Sillesen, L.K. Ultrasonic carotid artery plaque structure and the risk of cerebral infarction on computed tomography. *J. Vasc. Surg.*, 2:1065-1068, 1996.
- [98] El-Barghouty, N.M., Levine, T., Ladva, S., Flanagan, A. and Nicolaidis, A., Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 11(4):414-416, 1996

# Three-Dimensional Ultrasonic Assessment of Atherosclerotic Plaques <sup>\*</sup>

José Seabra<sup>1</sup>, João Sanches<sup>1</sup>, Luís M. Pedro<sup>2</sup>, and J. Fernandes e Fernandes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Superior Técnico, Instituto de Sistemas e Robótica

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina de Lisboa, Instituto Cardiovascular de Lisboa

**Abstract.** Carotid atherosclerosis is the most common life-threatening neurological disease and therefore an accurate assessment of atheromatous plaques is clinically important. Several studies were developed to characterize plaques from two-dimensional ultrasound images that are associated with high risk of stroke. However, 2D characterization is not very accurate because it depends on the selection of a representative ultrasound image of the plaque by an experimented physician. In this paper we present a novel approach for diagnosis based on 3D ultrasound, which only requires a common ultrasound equipment without need of any additional and expensive devices like spatial locators. The semi-automatic algorithm uses medical guidance to obtain a three-dimensional representation of the carotid artery and plaque and automatically generates measures to characterize the plaque in terms of dimensions and texture. Additionally, a useful analysis tool is provided to allow the identification of vulnerable *foci* within the plaque.

## 1 Introduction

In the majority of western countries, atherosclerosis is the most prevalent and main cause of death. It is a disease of the large and medium size arteries, being characterized by plaque formation due to sub-endothelial accumulation of lipid, protein, and cholesterol esters [1]. The most frequent location of the atherosclerotic disease in the cerebral-vascular sector is the common carotid bifurcation where plaque formation tends to produce obstruction (stenosis) which reduces the blood flow to the brain. Therefore, a significant effort has been done in the development of new techniques to assess the atherosclerosis state of the carotid artery.

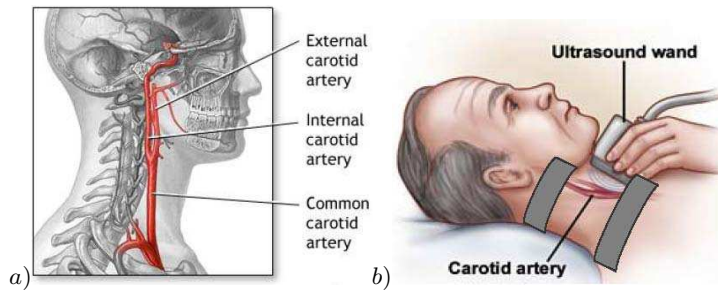
Up to now the degree of stenosis has been targeted as the main indicator for plaque vulnerability and is the primary factor for deciding a surgical intervention [2, 3]. This decision presents relevant clinical and financial consequences and therefore accurate diagnosis tools are needed. To increase the accuracy of the diagnosis, parameters aiming to identify vulnerable lesions have been studied using 2D B-mode ultrasound (US) imaging with computer-assisted analysis

---

<sup>\*</sup> This work was supported by Fundação para a Ciência e a Tecnologia (ISR/IST pluriannual funding) through the POS Conhecimento Program that includes FEDER funds.

[4]. The ultrasound images are used to extract the carotid contours and measure the stenosis severity, to automatically or semi-automatically segment the intima-media layer thickness (IMT) and to segment and classify the plaques with respect to their instability, based on intensity and texture [5, 6]. However, 2D characterization is difficult and not very accurate because it depends on the selection of a representative ultrasound image of the plaque by an experimented physician. The classical methods do not allow a global visualization of the carotid anatomy nor the global extension and morphology of the plaques. For this reason an increasing amount of work has been published where 3D reconstructions of the carotid and plaques are used to better assess the plaque instability and risk of stroke.

Usually, in 3D ultrasound, a spatial locator is attached to the ultrasound probe to measure its position and orientation. The manipulation of the probe can be performed by mechanical devices or in a free-hand basis by the medical doctor. These devices are expensive and not usually provided with the traditional ultrasound equipment. Hence, 3D ultrasound algorithms usually require specialized experimental setup which is only available in academic laboratories or highly technological equipped medical centers. In this paper we propose an



**Fig. 1.** a) Carotid anatomy. b) Acquisition protocol.

acquisition protocol that does not need spatial locators to obtain the 3D reconstruction. The anatomy and location of the carotid makes it possible to keep a uniform sweep velocity of the ultrasound probe allowing the acquisition of a set of nearly parallel cross sections. Furthermore, the paper proposes a volume based analysis algorithm of the atherosclerotic plaques in order to classify them with respect to its instability in a global and local basis. This new local approach analysis leads to significant and important improvements in the assessment of the atherosclerotic disease, primarily in concerning the risk of stroke.

## 2 Problem Formulation and acquisition protocol

The carotid is the major vessel which supplies the brain and face with blood. It is located in the lateral side of the neck, along its longitudinal axis and branches off in the external and internal carotids along the upward direction (see Fig.1a). This paper is focused on the bifurcation region where the plaque formation is more frequent. The goal is to acquire parallel cross-sections of the carotid to



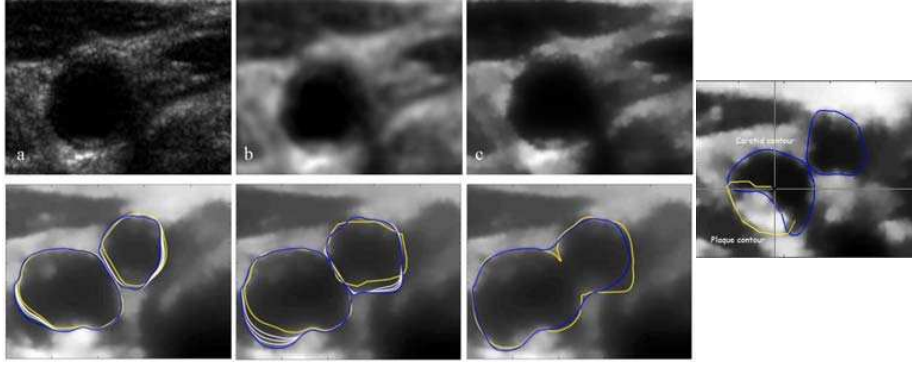
build a 3D mesh representing its anatomy. Since no spatial locators are being used the acquisition protocol is a critical process to guarantee the quality of the results. The ultrasound probe should be manipulated as uniformly as possible from the base of the neck up to the base of the skull keeping its orientation as static as possible. In a typical acquisition session, 60 images are acquired with a 5 to 12 MHz dynamic range linear transducer. Small variations on the orientation of the ultrasound probe are not critical because the algorithm performs the alignment of the images. This acquisition protocol is performed using two strips (see Fig.1b), which come apart by a known distance, that are used as landmarks for signaling the limits of the probe course. Small variations on the sweep velocity,  $V = V_0 + \Delta_V$  with  $\Delta_V < 0.1V_0$  and  $V_0 = 8cm/2sec = 4cm/sec$ , leads to position errors  $\leq 0.02cm$ , which are small when compared with the total length of the probe course,  $d = 8cm$  (for details see [7]).

### 3 Three-Dimensional Reconstruction

The reconstruction of the carotid and plaques is performed using a surface rendering approach where the contours of both structures are extracted from each image of the data sequence. To produce the final meshes these contours are regularized, linked, aligned and longitudinally smoothed. Since the spatial information inside the plaque is clinically relevant, volume rendering is also performed, only inside the plaques, to allow the assessment of its global and local instability. The overall mesh generating process is performed in the following steps:

**1) Pre-processing.** This step is used to attenuate the speckle noise present in the ultrasound images. The Bayesian denoising process is based on the *maximum a posteriori* (MAP) criterion and in the *total variation* (TV) edge preserving prior, being the optimization achieved by solving the Lyapounov equation [8] for which there are fast and efficient solvers described in the literature. Fig.2 (top) displays an example of application of the pre-processing in a  $346 \times 440$  pixel ultrasound noisy image (a), the filtered image using a combination of median and gaussian filters (b) and the filtered image using the MAP method (c). This image demonstrates the edge-preserving nature of this type of filter.

**2) Contour extraction.** The extraction of contours from the pre-processed images is done by using the active contours algorithm described in [9], based on the *Gradient Vector Flow* (GVF). In this paper the algorithm is used to automatically segment the anatomic objects present in the image under medical supervision. That is, under regular conditions the initialization of the GVF algorithm for a given image is obtained from the previous one, as displayed in fig. 2 (bottom left). However, the medical doctor may interfere with the process. He may change the initial contour or the default parameters, such as the internal and external energies of the contour. This functionality is useful when GVF algorithm wrongly converges, for instance, when topological modifications arise. Two situations need a special initialization: 1) the beginning of the bifurcation, where two contours must be merged into a single one (see bottom left of fig. 2) and 2) in the first image containing the plaque, which must be manually defined (on the right of fig. 2).



**Fig. 2.** Pre-processing (top). Segmentation of the carotid artery in the bifurcation (bottom left) and manually detection of the plaque (on the right).

**3) Contour re-sampling, smoothing and linking.** The contours of the carotid and plaques, extracted from all images by the GVF algorithm, are described by a set of control points not evenly spaced. These contours must be linked to build the 3D mesh representing the anatomy of the carotid and plaques. Therefore, a re-sampling is needed and smoothing is desirable. In this step a continuous vectorial function depending on scalar parameter  $s$ , describing each contour is estimated from the corresponding control points.

Let  $c(s) = [x(s), y(s)]$  be the closed continuous contour where  $0 \leq s \leq 1$ . The control points describing this contour are  $p_i = [x_i(s_i), y_i(s_i)]$  where  $s_i$  are the normalized positions of each point, along the contour, that is  $s_0 = 0$  and  $s_{M-1} = 1$ . The  $M$  control points are considered noisy observations of the unknown curve,  $c(s) = [\Phi(s)^T A, \Phi(s)^T B]$ , where  $\Phi(s) = [\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{N-1}]^T$  is a column vector of the  $N$  basis functions, computed at position  $s$ , and  $A = [a_0, \dots, a_{N-1}]^T$  and  $B = [b_0, \dots, b_{N-1}]^N$  are vectors of coefficients to be estimated. The estimation of  $A$  ( $B$  is estimated in the same way) is performed by minimizing the following quadratic energy function

$$E = (X - \Theta A)^T (X - \Theta A) + \alpha (\theta A)^T (\theta A) \quad (1)$$

with

$$\theta = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & -1 \\ -1 & 1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -1 & 1 \end{pmatrix}, \Theta = \begin{pmatrix} \phi_0(s_0) & \phi_1(s_0) & \dots & \phi_{N-1}(s_0) \\ \phi_0(s_1) & \phi_1(s_1) & \dots & \phi_{N-1}(s_1) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_0(s_{M-1}) & \phi_1(s_{M-1}) & \dots & \phi_{N-1}(s_{M-1}) \end{pmatrix},$$

where  $\theta$  is a difference operator and  $\Theta$  is  $M \times N$  matrix depending on the location of the control points. The vector  $\hat{A}$  that minimizes (1) is

$$\hat{A} = (\Theta^T \Theta + \alpha \theta^T \theta)^{-1} \Theta^T X. \quad (2)$$

The vector  $\hat{B}$  is obtained as  $\hat{A}$  by replacing  $X$  by  $Y$ . From  $\hat{A}$  and  $\hat{B}$  the new evenly spaced control points are computed from

$$q_i = [\Phi(s_i)^T \hat{A}, \Phi(s_i)^T \hat{B}] \quad (3)$$

where  $s_i = i/(L - 1)$ ,  $0 \leq i \leq L - 1$  and  $L$  is the number of the new control points which will be used in the sequel of the segmentation process.

The re-sampled contours are linked in a pairwise basis, i.e. the contours on the second image are linked with the homologous in the first one, the contours on the third are linked with the homologous in the second one and successively, up to the last image. However, it is necessary to match them to allow a correct pairing of homologous control points. This is done by using the Iterative Closest Point (ICP) [10] algorithm which estimates a rigid transformation applied to the second set of points in order to minimize the distance between them. Once paired the linking of both set of points is possible.

**4) Vertical alignment and smoothing.** In order to compensate the small lateral displacements of the ultrasound probe during the acquisition process an alignment procedure of the contours is needed. In this step, the contours are aligned with the homologous ones in the previous image. After the alignment, a smoothing operation is applied to the vertical lines to attenuate discontinuities in the final mesh. This procedure is similar to the one applied to the contours in step 3. The alignment of two consecutive images is achieved by minimizing an energy function involving translation vectors associated with each image, i.e.

$$E_i = \sum_{k=0}^{L-1} [p_i(k) - p_{i-1}(k) - t_i]^2 \quad (4)$$

where  $p_\tau(k)$  is the  $k$ -th control point of the  $i$ -th contour and  $t_i$  is the compensation vector related to the  $i$ -th image. Using matrix notation leads to

$$E_i = (P_i - P_{i-1} - \theta t_i)^T (P_i - P_{i-1} - \theta t_i) \quad (5)$$

with  $P_\tau = [p_{\tau x}(0), p_{\tau y}(0), \dots, p_{\tau x}(L - 1), p_{\tau y}(L - 1)]^T$ ,  $t_i = [t_{ix}, t_{iy}]^T$  and  $\theta = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 & \dots & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & \dots & 1 & 0 \end{pmatrix}^T$ . The vector that minimizes (5) is

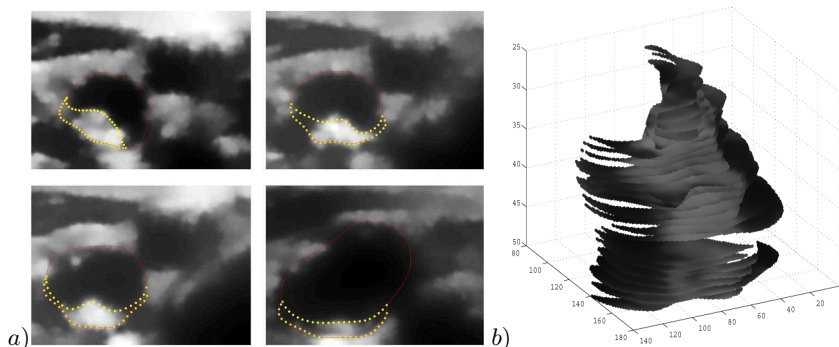
$$t_i = (\theta^T \theta)^{-1} \theta^T (P_i - P_{i-1}) \quad (6)$$

**5) VRML generation.** The final step of the reconstruction algorithm consists in the creation of a finite-element mesh, by applying different luminescence and transparency codes to the defined elements in order to facilitate the anatomy inspection. This information and criteria are used to create 3D virtual reality models of both carotid artery and atherosclerotic plaque, like shown in Fig.4.

## 4 Plaque Classification

The morphology and texture of the plaques, obtained by ultrasound imaging, have prognostic relevance [11]. For instance, a smooth surface and a homogenous texture indicates a stable plaque, while an irregular surface and a heterogeneous texture are typical in unstable plaques. Studies comparing plaque histology with ultrasonography have suggested that echolucent (darker) plaques have more lipid

and hemorrhage, which indicates inflammatory activity and therefore instability. Conversely, echogenic (brighter) plaques are associated with the presence of more calcium and fibrous tissue, which are stable components within the plaque. Therefore, a method is proposed for computational analysis of atherosclerotic

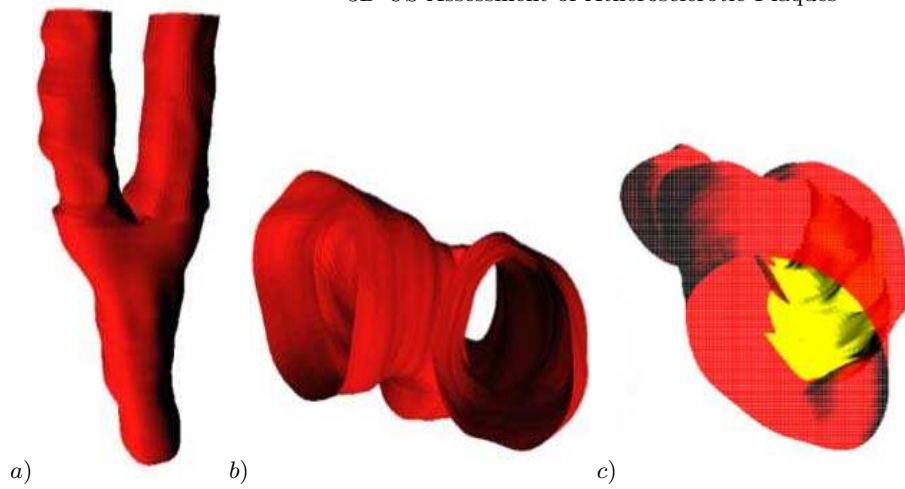


**Fig. 3.** a) Extraction of plaque US information for each cross-section. b) Three-dimensional US representation from the atherosclerotic plaque.

disease, either based on global or local data. In the former approach, plaque volume and extension, level of stenosis and grayscale median (GSM) are used. In the local analysis, statistical measures, such as mean, median, variance, standard deviation, skewness and kurtosis, are computed for each location inside the plaque. Global measures globally characterize heterogeneity and echogenicity of plaques and local statistics allow the identification of possible active and unstable *foci* within the plaque. This new local analysis methodology improves the diagnosis based only on global characterization of the plaque. Fig.3a shows the plaque segmentation results. Fig.3b displays a 3D view of an entire reconstructed plaque which may be inspected using opaque or semi-transparent visualization techniques.

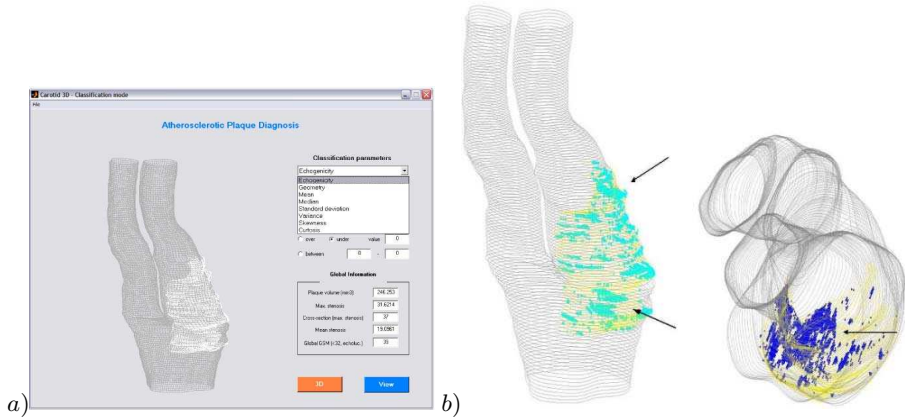
## 5 Experimental Results

In this section examples of reconstructions using real data are presented. Fig.4a-b shows two 3D views of a healthy carotid and one from a diseased carotid where the plaque is well observed (c). These results are displayed in a VRML environment which makes it possible to manipulate and zooming the 3D models of the carotid and plaques to better inspect its anatomy. In this framework is easy and fast to evaluate the geometry and extension of the plaques and its precise localization inside the carotid. The local assessment of the plaque vulnerability is also possible by using the program interface, as shown in Fig. 5a), which also provides global information about the plaques like its volume, the maximum and mean stenosis and grayscale median (GSM). For instance, figs. 4c and 5a display an example of a diseased carotid containing a moderately echogenic plaque ( $GSM = 39$ ), with a reduced level of stenosis (32% at most and 19% in average) and a smooth surface. This global characterization suggests a



**Fig. 4.** Three-dimensional representations of normal (left) and diseased (right) carotid arteries. Atherosclerotic plaque is also (brighter region).

non dangerous plaque. Fig. 5b) refers to the local assessment of unstable regions within the plaque. On the left, the regions where the median value is smaller than 32, representing the more echolucent and dangerous locations are shown and on the right, regions with a standard deviation under 26, representing heterogeneous locations are also identified.



**Fig. 5.** Plaque classification. a) User-interface displaying carotid artery view and global information about the plaque. b) Local detection of unstable regions within the plaque.

## 6 Conclusions

The atherosclerosis severity assessment and selection of patients for endarterectomy (plaque removal) is mainly based on previous occurrence of clinical symptoms (eg. stroke) and on the degree of stenosis caused by the plaque. Therefore, the capacity of predicting symptomatic and dangerous plaques is limited.

This project proposes a new computer-based tool for plaque characterization, involving the reconstruction of a 3D mesh of the carotid and plaque and

a volume based classification method of the plaques. This is important for the identification of individuals at high risk of stroke, making easier the clinical decision of surgical intervention. The proposed classification is much more accurate than those based only on 2D images, since it considers the entire information from the plaque anatomy. Furthermore, the heterogeneity and echogenicity of the plaque is also analyzed in a local basis, in order to identify possible unstable locations inside the plaque.

The software that implements the reconstruction and classification algorithms presents a user-friendly interface which allows a complete medical exam in about one hour, including image acquisition. Furthermore, the acquisition process only needs a common ultrasound equipment without need of additional expensive equipment such as spatial locators or mechanical scanners. Automatic global and local evaluation of textural parameters in conjunction with its 3D integration in the carotid artery anatomy, leads to significant improvements of the current state-of-the-art atherosclerosis diagnosis tools.

## References

1. Zarins, C.K., Xu, C. and Glagov, S. Atherosclerotic enlargement of the human abdominal aorta., Elsevier Sc. Ireland, pp.157-164, 2001.
2. ACAS Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke*, 25(12):2523-2524, 1994.
3. European Carotid Surgery Trialists' Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:137987.
4. Pedro LM, Pedro MM, Goncalves I, Carneiro TF, Balsinha C, Fernandes e Fernandes R, Fernandes e Fernandes J. Computer-assisted carotid plaque analysis: characteristics of plaques associated with cerebrovascular symptoms and cerebral infarction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19:118-123.
5. Stoitsis, J., Golemati, S., Nikita, K. and Nicolaides, A. Characterization of carotid atherosclerosis based on motion and texture features and clustering using fuzzy c-means. In *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, San Francisco, CA, USA, September 1-5 2004.
6. Loizou, C.P., Pattichis, C.S., Istepanian, R.S.H., Pantziaris, M. and Nicolaides, A. Atherosclerotic carotid plaque segmentation. In *Proc. 26th IEEE EMBS 2004*, San Francisco, CA, USA, September 1-5 2004.
7. Seabra, J.C. Reconstrução e Diagnóstico 3D ecográfico de placas ateroscleróticas. Master thesis. 2006.
8. Nascimento J., Sanches J.M., and Marques J.S. A method for the dynamic analysis of the heart using a lyapounov based denoising algorithm. In *Proceedings IEEE EMBC 2006*, New York City, USA, August 30-September 3 2006. IEEE International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS).
9. Xu, C. and Prince, J.L. Snakes, shapes, and gradient vector flow. *IEEE Transactions on Image Processing*, Vol. 7, No. 3, March 1998.
10. Besl P. and McKay, N. "A Method for Registration of 3-D Shapes" *Trans. PAMI*, Vol. 14, No. 2, 1992.
11. Christodoulou, C.I, Pattichis, C.S., Pantziaris, M. and Nicolaides, A. Texture-Based Classification of Atherosclerotic Carotid Plaques, C. I. Christodoulou, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 22, No. 7, July 2003.

# Reconstrução Tridimensional da Lesão Aterosclerótica na Bifurcação Carotídea

José Seabra<sup>1,2</sup>, João Sanches<sup>1,2</sup>, Luis M. Pedro<sup>3,4</sup>, José Fernandes e Fernandes<sup>3,4</sup>  
*Instituto de Sistemas e Robótica<sup>1</sup>, Instituto Superior Técnico<sup>2</sup>, Instituto Cardiovascular de Lisboa<sup>3</sup>,  
 Faculdade de Medicina de Lisboa<sup>4</sup>*

**Resumo:** Na maioria dos países ocidentais, a doença aterosclerótica, com particular incidência na carótida, é a causa de morte mais frequente. A limitação do seu tratamento está em identificar lesões de maior risco, em concreto, em grupos de doentes assintomáticos. Neste sentido, foram desenvolvidos estudos com o objectivo de caracterizar as placas de ateroma e identificar os doentes que devem ser sujeitos a endarterectomia. A ultrasonografia tem sido muito usada no diagnóstico da doença, por ser um método não invasivo e pouco dispendioso. A análise computadorizada da eco-estrutura das placas veio permitir uma avaliação mais completa do risco que estas representam, até agora baseada no grau de estenose. Porém, a caracterização da lesão aterosclerótica permanece pouco objectiva pois depende da selecção de um corte representativo da placa, encontrando-se o seu diagnóstico condicionado à experiência do médico. Por forma a limitar a variabilidade decorrente da avaliação pelos métodos tradicionais, é aqui proposto um novo método de reconstrução e caracterização tridimensional da carótida e da placa de ateroma. Este permite avaliar parâmetros de ecogenicidade e morfologia global e local da lesão, sendo de grande interesse clínico, designadamente como complemento de diagnóstico na tomada de decisão de intervenção cirúrgica. Os resultados obtidos com o novo método de diagnóstico, no que se refere à caracterização global da placa de ateroma, estão em concordância com os obtidos pela abordagem tradicional em duas dimensões.

**Palavras-Chave:** Aterosclerose carotídea, Ultrasonografia 3D, Eco-estrutura da Placa, Morfologia global e regional.

**Abstract:** In most western countries, carotid atherosclerosis is the most frequent cause of death. The treatment of the disease is limited to the identification of lesions that present higher clinical risk, in concrete, in the subgroup of asymptomatic patients. Therefore, many studies were developed to characterize atheromatous plaques and objectively select which patients should be considered for endarterectomy. Ultrasound imaging is being widely used in the diagnosis of atherosclerotic lesions, since it is a non-invasive and non-expensive technique. Computer-assisted analysis of plaque echo-structure provides a more complete assessment of plaque risk, which until recently was only based on the degree of stenosis. However, plaque characterization may not be very accurate because it depends on the selection of representative plaque image, which in turn is conditioned by the MD experience. In order to limit the variability of plaque assessment studies by traditional methods, it is proposed in this paper a new method for three-dimensional reconstruction and characterization of the carotid artery and the atheromatous plaque. This method allows the calculation of parameters of global

echogenicity and morphology, which may be considered of clinical relevance as a complementary diagnostic tool to take a more accurate clinical decision. The first results obtained by the new method are in concordance with the ones from the traditional characterization analysis.

**Key-words:** Carotid Atherosclerosis, 3D Ultrasound, Plaque Echo-structure, Global and Local Morphology.

## I. INTRODUÇÃO

NA maioria dos países ocidentais, a aterosclerose é a doença mais frequente e a causa primária de incapacidade física e mental em adulto. Em Portugal, uma das suas manifestações, o acidente vascular cerebral (AVC), tem constituído a principal causa de morte, de acordo com as estatísticas de saúde [1], sendo-lhe atribuída uma taxa de mortalidade de 200 casos por 100.000 habitantes, por ano. Estes dados ficam a dever-se fundamentalmente à elevada prevalência de hipertensão não controlada [2]. Este é um dos parâmetros clínicos mais relevantes na associação a AVC, em conjunto com a doença carotídea oclusiva, que revelou ser também um causa muito significativa [3]. Em [4], a prevalência de estado oclusivo da carótida em doentes avaliados por sintomatologia neurológica focal foi de 37,1% e de 21,2% em doentes assintomáticos. Estes dados confirmam a relevância que esta doença apresenta no contexto etiológico de AVC. É por isso prioritário aperfeiçoar as técnicas imagiológicas de diagnóstico já existentes [5,6,7,8] e desenvolver métodos objectivos de avaliação do risco da doença, de forma a delinear estratégias terapêuticas orientadas para cada caso.

A localização mais frequente da doença no sector cerebrovascular é ao nível da bifurcação carotídea e origem da carótida interna (bulbo carotídeo), onde a formação de placas de ateroma tende a limitar o fluxo sanguíneo, causando estenose. Com efeito, este factor é considerado o principal marcador de risco [9] e factor de decisão de intervenção cirúrgica, por endarterectomia [10,11]. Porém, se existem grupos de doentes para os quais a decisão clínica a seguir encontra-se perfeitamente clarificada, existe ainda um espectro largo de indivíduos para os quais a indicação cirúrgica apresenta pouco ou nenhum benefício, configurando-se como dispensável (ver tabela I). Assim, o tratamento das lesões assintomáticas por intervenção cirúrgica é relativamente pouco “cost-effective” na medida em que é

necessário operar um grande número de doentes para prevenir um AVC [12].

**Tabela I** Número de doentes necessários a tratar (NNT) com endarterectomia para prevenir um AVC em 2 anos

Quadro Clínico	Nº doentes
Estenose sintomática >70%	8
Estenose sintomática 50 – 70%	20
Estenose assintomática >60%	83

Como fica demonstrado, são necessários métodos de diagnóstico mais precisos, que incluam parâmetros de análise complementares ao grau de estenose. Na secção seguinte, é feita uma revisão dos principais métodos actualmente estudados no diagnóstico da doença. De seguida, é introduzido um novo método de diagnóstico tri-dimensional e são apresentados resultados experimentais, validados clinicamente. O artigo termina com as principais notas de discussão.

## II. CARACTERIZAÇÃO DA LESÃO POR ULTRASONOGRAFIA

A ultrasonografia (US) de alta definição tem sido a técnica imagiológica usada preferencialmente no diagnóstico da doença aterosclerótica, por ser um método não invasivo e acessível na maioria dos centros clínicos e hospitalares. Por forma a aumentar a precisão e diminuir a variabilidade no diagnóstico da lesão aterosclerótica, começaram a ser estudados outros parâmetros da placa de ateroma, combinando a técnica de US com a análise computadorizada “offline”.

Assim, diversos estudos foram desenvolvidos, aplicando diferentes metodologias em duas dimensões (2D), entre as quais: 1) a medição directa ou indirecta de indicadores de risco da doença, designadamente a partir da extracção do contorno da placa [13,14] e a determinação do grau da estenose (em área transversal, diâmetro longitudinal ou quantificando a velocidade do fluxo sanguíneo ao nível da obstrução); 2) a segmentação automática ou semi-automática para medição da espessura da camada íntima-média (IMT) [15,16], 3) a segmentação e caracterização de placas de ateroma, com base em parâmetros de intensidade e textura [17,18], ou 4) recorrendo a técnicas avançadas de filtragem para facilitar a inspecção visual por parte do médico [19].

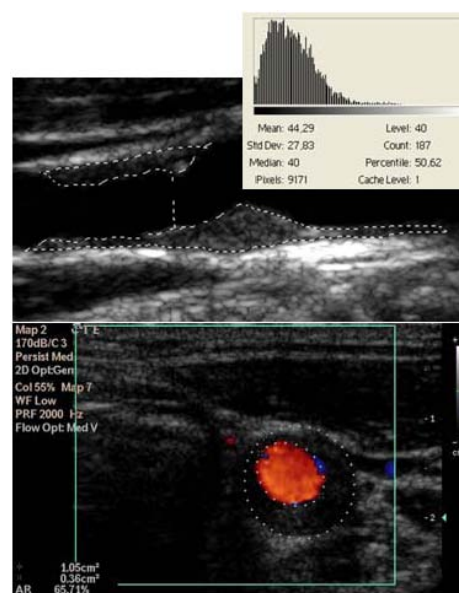
Alguns estudos [20] sugerem que algumas características fenotípicas da placa de ateroma estão relacionadas com maior risco de AVC. Existe também um consenso quanto à importância dos parâmetros de eco-estrutura da placa para a detecção, num estado inicial, de placas instáveis.

Os primeiros resultados referentes à caracterização morfológica da placa baseiam-se na inspecção visual, qualitativa, a partir de imagens ecográficas, em modo B [21]. Actualmente, a análise é menos subjectiva, na medida em que as características de eco-estrutura da placa são analisadas de forma computadorizada [22]. O método de caracterização baseia-se em dados estatísticos calculados a partir de uma

imagem longitudinal representativa da placa de ateroma, após o processo de normalização. Este é absolutamente necessário para garantir que as características de ecogenicidade da imagem sejam idênticas, permitindo a reprodutibilidade da quantificação das lesões [22,23]. A metodologia consiste em aplicar uma função de escalamento linear à imagem ecográfica, considerando duas regiões com características ecográficas extremas (adventícia e lúmen), que assumem valores padrão, enquanto a restante imagem varia de forma idêntica.

A ecogenicidade da placa pode ser caracterizada usando diferentes indicadores. Estudos de regressão múltipla apontam a mediana da escala de cinzentos (GSM) e a percentagem total de pixels ecolucentes (PEP) como variáveis relacionadas mais significativamente com a presença ou ausência de sintomas da doença aterosclerótica [23]. A primeira medida é usada para caracterizar as placas como hipoeecogénicas (GSM<32, numa escala de cinzentos de 0 a 255, sendo que 0 corresponde a preto e 255 a branco) ou hipereecogénicas (GSM>32), enquanto a PEP, traduz a fracção global de pixels hipoeecogénicos. Estudos empenhados em estabelecer uma correlação entre características ecográficas e histológicas da placa [24,25] sugerem que placas mais hipereecogénicas são constituídas principalmente por lípidos e componentes do sangue, o que é indicador de actividade inflamatória e instabilidade na placa de ateroma.

Neste contexto, foram desenvolvidos métodos para a quantificação destas características e também de outras relacionadas com a textura: 1) usando imagens longitudinais da placa [26], 2) estabelecendo um índice de actividade [23] com base em diferentes parâmetros (GSM, PEP, grau de estenose, disrupção da superfície da placa e localização da região ecolucente) (ver figura 1) ou 3) através do mapeamento de GSM estratificado [27], em cortes transversais da placa.



**Figura 1** Análise 2D computadorizada da eco-estrutura da placa de ateroma (em cima) e grau de estenose (em baixo).



### III. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO TRI-DIMENSIONAL

A avaliação 2D de características ecográficas das placas de ateroma não se configura muito precisa pois está dependente da selecção de uma ecografia (longitudinal ou transversal) representativa da sua estrutura. Os métodos correntes não permitem uma inspecção global da extensão, superfície e morfologia da placa. Por esta razão tem havido um aumento do número de publicações que descrevem novos métodos baseados na técnica de ecografia 3D [28] para visualizar e caracterizar a carótida e as placa de ateroma, por forma a melhorar a avaliação dos factores de risco de AVC.

Esta técnica usa uma sequência de imagens ultrasónicas que correspondem a diferentes posições e orientações da sonda. As imagens são adquiridas recorrendo a um transdutor unidimensional, que pode ser deslocado mecanicamente, com o auxílio de dispositivos motorizados, ou livremente pelo médico. Em ambos os casos, (embora no varrimento mecânico por vezes seja dispensável) um localizador espacial é acoplado à sonda de forma a registar com precisão, em cada momento, a sua posição e orientação.

Com base nesta informação é possível calcular a posição de cada pixel de cada imagem, por forma a estimar uma região 3D de interesse [28], que descreve designadamente a parede da carótida e a placa de ateroma.

As abordagens tradicionais usadas para reconstrução 3D do volume de interesse, nomeadamente a região da bifurcação carotídea, podem ser do tipo 1) reconstrução com base em características das imagens (*features*) [29], onde se faz a extracção dos contornos da carótida e da placa nas imagens ecográficas originais, seguida da construção de uma malha de elementos finitos 3D, ou 2) reconstrução cartesiana [31-34], que constitui a abordagem mais comum, onde se usa um conjunto de imagens 2D para construir um volume denso de *voxels*, recorrendo posteriormente a técnicas de interpolação para calcular valores de intensidade de voxel não disponíveis.

Após a conclusão da reconstrução 3D da carótida e da placa, existem técnicas específicas para a visualização e apresentação (*rendering*) do volume 3D, designadamente a apresentação de volume [30], reformatação multiplanar [32] e a apresentação de superfície [33,34], sendo a última a mais comum e por isso abordada em maior detalhe. A visualização da superfície da carótida e da placa de ateroma recorre a métodos de segmentação que podem ser manuais, ou automáticos usando algoritmos simples, como por exemplo a segmentação por limiar (*thresholding*), ou métodos mais complexos como as superfícies deformáveis [35-37].

Diversos estudos recorrem à técnica de ecografia 3D para obter uma melhor caracterização da lesão aterosclerótica, designadamente: 1) em estudos que procuram reconstruir, numa perspectiva de interpretação de superfície, modelos realísticos em 3D da bifurcação carotídea e quantificar o grau de estenose e volume [29, 35, 36, 37]; 2) em estudos prospectivos que, por reformatação multiplanar, procuram medir as alterações de volume na placa de ateroma, com o decorrer do tempo [32]; 3) através da avaliação da rigidez da parede da carótida, em modelos 3D, por forma a quantificar o índice de rigidez  $\beta$  [39], um marcador comum da lesão

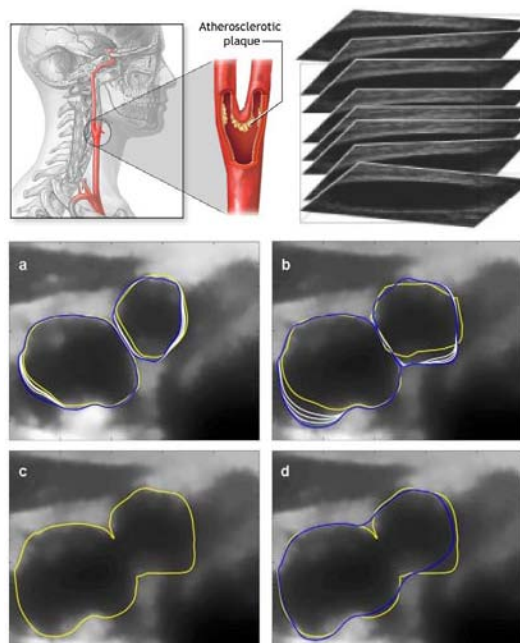
aterosclerótica; a partir da observação de ulceração na placa de ateroma [33]; e pela avaliação da instabilidade/deslocação da superfície da placa [34].

### IV. MÉTODO PROPOSTO

O presente estudo propõe um método de reconstrução e segmentação da carótida e da lesão aterosclerótica, com posterior avaliação das suas características de morfologia e eco-estrutura, considerando toda a informação espacial disponível da placa, que é conseguida recorrendo a ecografia 3D.

Em geral, esta técnica necessita de um *setup* especializado (localizador espacial e sistema de varrimento automático da sonda) que se encontra apenas disponível em alguns laboratórios de investigação ou centros clínicos excepcionalmente equipados. Neste estudo é proposto um protocolo rígido de aquisição manual de imagens, sendo desta forma dispensado qualquer tipo de equipamento de localização adicional. A anatomia e localização superficial da carótida permite manter uma velocidade de varrimento da sonda ultrasónica constante e em simultâneo adquirir, durante um exame médico, uma sequência de 60 planos de corte da carótida aproximadamente ortogonais (ver figura 2, em cima).

As imagens são depois processadas “*offline*” a partir de um programa concebido, que implementa uma metodologia de reconstrução *feature-based*, onde se procede à segmentação automática dos contornos das regiões de interesse. O programa pode ser interrompido em qualquer momento, permitindo ao médico controlar e redefinir os contornos em cada imagem.

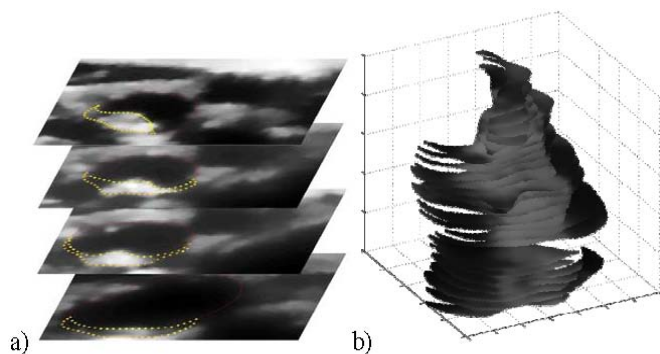


**Figura 2** (Em cima) Localização da lesão aterosclerótica. Sequência de cortes transversais da carótida. Em baixo, a-d)

segmentação e extracção dos contornos da carótida (na bifurcação carotídea).

É importante no entanto considerar o efeito produzido pelas variações de velocidade e orientação da sonda ultrasónica durante o varrimento da região da carótida. Neste estudo [29] verificou-se que os erros devido à variação da velocidade de varrimento são pequenos em relação ao comprimento total da região analisada. Por outro lado, o desalinhamento das imagens da sequência adquirida, como resultado da variação de orientação na sonda, é corrigido posteriormente com um algoritmo implementado no programa.

O processo de reconstrução da carótida e da placa aterosclerótica integra uma sequência de algoritmos [29] de: pré-processamento (filtragem do ruído *speckle*) e alinhamento das imagens ecográficas, extracção dos contornos das regiões de interesse, usando um método de contornos activos e, por fim, construção de uma malha tridimensional, que representa as estruturas anatómicas em estudo. A extracção dos contornos que definem a carótida e a placa é feita de forma semi-automática, cabendo ao médico controlar, e eventualmente corrigir, a evolução dos contornos activos ao longo da sequência de imagens. Com vista à caracterização posterior da placa de ateroma, são igualmente extraídos os contornos que a definem e toda a informação ecográfica no seu interior é guardada pois é sobre as intensidades dos pixels contidos na placa que a avaliação vai recair (ver figura 3).

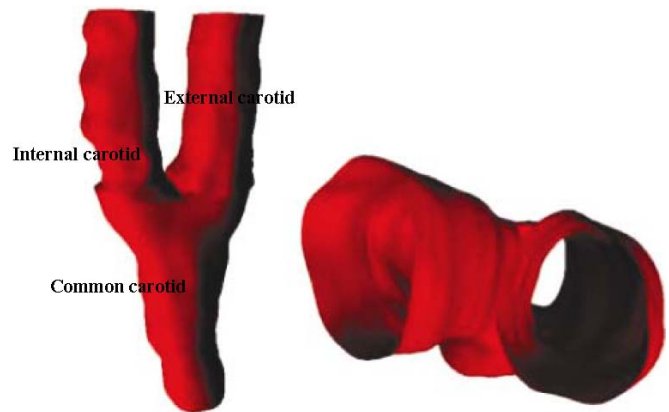


**Figura 3** Em a), segmentação da placa de ateroma. Em b), representação 3D da informação ecográfica contida nos contornos extraídos.

A malha de elementos finitos resultante do processo de segmentação e ligação dos contornos 2D é usada para criar modelos da carótida e da placa de ateroma, em realidade virtual (ver figura 4). Estes modelos podem ser facilmente manipulados pelo médico a fim de aferir visualmente a extensão e configuração da lesão aterosclerótica.

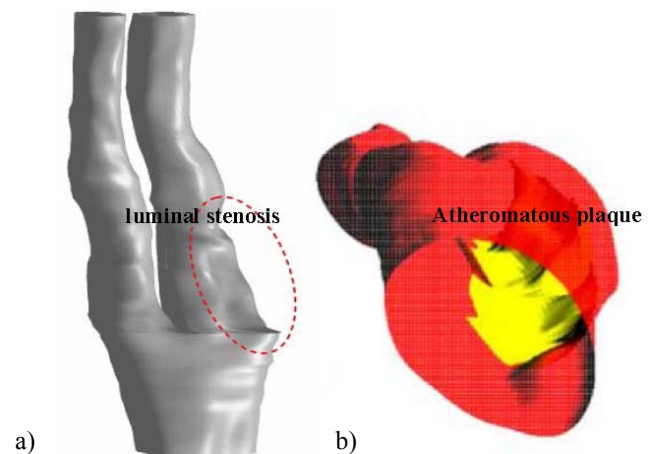
O diagnóstico 3D da doença aterosclerótica, segundo o método aqui proposto, envolve não só a inspecção visual da carótida e da placa de ateroma, em ambiente de realidade virtual, permitindo manipular e ampliar a região de interesse, como também, a caracterização da placa de ateroma.

Neste artigo consideram-se 3 indivíduos, um saudável (J.S.) e dois doentes assintomáticos (F.C. e C.N.).



**Figura 4** Representação 3D de uma carótida saudável (J.S.), em ambiente de realidade virtual. Vista de perfil e de topo.

Na figura 4 encontram-se representadas as reconstruções 3D da carótida saudável, enquanto que na figura 5 são apresentados os resultados relativos à carótida doente (F.C.), onde se observa claramente a presença da placa de ateroma (fig. 5b). A aplicação desenvolvida permite ainda inspecionar o perfil do lumen vascular, onde é detectada a estenose ou obstrução causada pela placa (fig. 5a).

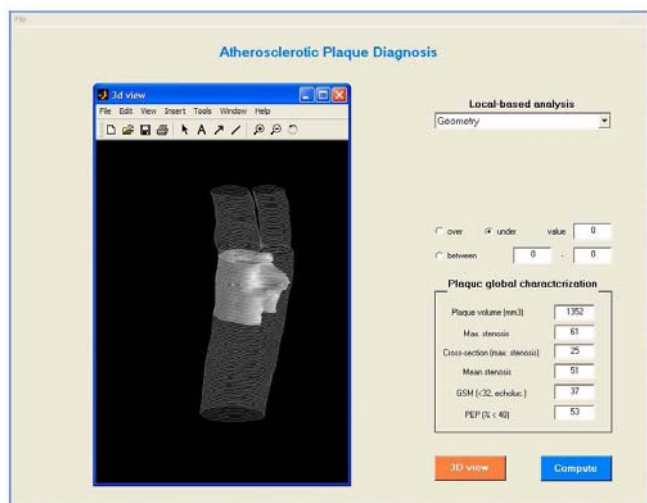


**Figura 5** Em a), é observável a estenose provocada pela placa de ateroma. Em b), representação 3D de uma carótida doente (F.C.), em ambiente de realidade virtual.

A caracterização da placa de ateroma, considerando parâmetros de eco-estrutura, em conjunto com a inspecção visual da superfície e extensão da lesão aterosclerótica, representa uma nova abordagem no sentido da avaliação e diagnóstico preciso da aterosclerose.

Neste sentido, foi desenvolvido um programa que permite ao médico caracterizar a placa em termos globais e locais (ver

figura 6). Os resultados seguintes baseiam-se no 3º caso clínico em estudo (C.N.).



**Figura 6** Interface gráfico usado para a caracterização de uma placa de ateroma (C.N.).

No interface gráfico, para além da anatomia da carótida e da placa, é possível aceder à informação global clinicamente relevante, tal como: o volume da placa, estenose máxima e média, GSM e PEP. Os resultados são, de um modo geral, comparáveis com os obtidos pela abordagem convencional em 2D (ver figura 1): GSM de 37 (40, na caracterização 2D), estenose máxima de 61% (65%) e PEP, ou percentagem de pixels hipocogénicos, igual a 53% (51%).

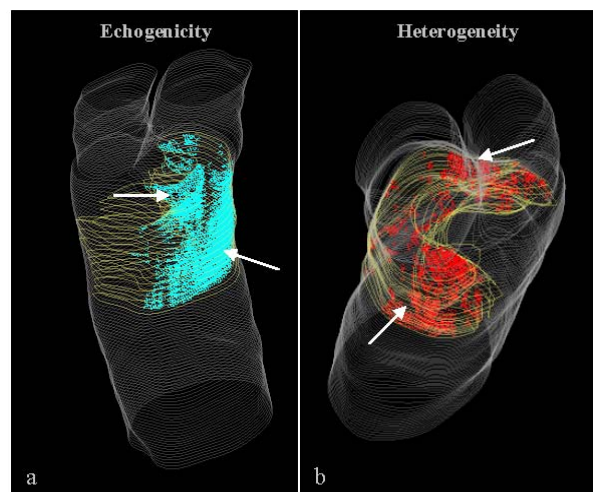
O volume da placa (1352 mm<sup>3</sup>) pode igualmente ser considerado, no entanto a sua importância depende directamente da extensão da placa. Mais importante é o estudo das alterações no volume ao longo do tempo, que pode ser seguido em rigor com este método.

A importância de se proceder à caracterização das propriedades ecográficas da placa ao nível local fica demonstrada de seguida. As características de ecogenicidade da placa, em concreto o GSM, determinam que a placa é inofensiva, considerando o parâmetro consensual nos estudos de caracterização da placa (GSM de 32). Esta classificação binária é, no entanto, na maior parte dos casos muito simplista na medida em que não toma em consideração se o GSM se encontra próximo do threshold apontado na literatura, e em segundo lugar, porque não fornece qualquer indicação acerca da extensão das regiões vulneráveis no interior da lesão aterosclerótica.

Desta forma, a análise local e identificação das regiões instáveis dentro da placa revela-se de importância maior face à caracterização global da placa. A figura 7 refere-se à análise local, por parâmetros estatísticos que permitem identificar regiões com características de ecogenicidade e textura associadas a vulnerabilidade e risco de doença. Em primeiro lugar, a escolha de um valor de mediana inferior a 20 permite observar a existência de duas regiões hipocogénicas na parte central da placa de ateroma; em segundo lugar, o valor de desvio padrão, uma medida relativa à dispersão dos pixels na escala de cinzentos, superior a 20, permite verificar que as

regiões mais heterogéneas estão predominantemente localizadas na periferia da placa.

A análise automática das características de eco-estrutura da placa e identificação de regiões que apresentam maior vulnerabilidade, em simultâneo com a sua inspecção visual, são dados de interesse clínico, que se encontram disponíveis nesta ferramenta computacional.



**Figura 7** Análise local da placa de ateroma, usando a mediana (a) e o desvio padrão (b). Ver texto para explicação em detalhe.

## V. DISCUSSÃO

O evento cerebral embólico, em resultado da aterosclerose carotídea é conhecido por ser a principal etiologia patofisiológica do acidente vascular cerebral. Actualmente, a avaliação do risco da doença, e consequente selecção de doentes para endarterectomia, tem em consideração a sintomatologia clínica previamente existente e o grau de estenose ao nível da bifurcação carotídea.

A intervenção cirúrgica configura-se muito importante para doentes com um elevado grau de estenose; porém, em doentes assintomáticos e/ou que apresentam grau de estenose reduzido, permanece por esclarecer qual o sub-grupo de doentes que irá beneficiar com endarterectomia carotídea ou outras estratégias terapêuticas, como angioplastia transluminal percutânea ou colocação de *stent*.

Neste contexto, tem sido atribuída uma importância cada vez maior à morfologia e textura da placa de ateroma, sendo que hoje em dia são estudados potenciais critérios que possibilitem uma estratificação dos doentes de acordo com diferentes categorias de risco da doença aterosclerótica [30].

Existem actualmente estudos desenvolvidos com o objectivo de caracterizar as placas de ateroma em duas dimensões, com base nas suas propriedades ultrasónicas, no entanto estes permanecem pouco objectivos e não reprodutíveis pois estão dependentes da escolha de uma imagem representativa da placa de ateroma.

Neste sentido, é apresentado neste artigo uma ferramenta computacional que permite um diagnóstico mais completo e preciso da lesão aterosclerótica. Esta análise é feita a partir da

reconstrução tridimensional da carótida e da placa de ateroma, com posterior caracterização da placa. A extracção dos voxels que constituem a placa permite não só caracterizá-la globalmente em termos morfológicos e de textura, como também identificar potenciais focos indicadores de vulnerabilidade e risco de doença.

O programa que possibilita a construção de um modelo 3D da carótida e diagnóstico da placa resulta da combinação de um conjunto de algoritmos que funcionam de forma semi-automática, possibilitando a intervenção e correcção médicas, de todo desejáveis. Esta nova abordagem baseada em ecografia 3D necessita apenas de um aparelho de ultrasons tradicional, apresentando portanto a vantagem da caracterização da placa poder ser efectuada de forma rápida (entre uma a duas horas) e sem recurso a equipamento especializado e dispendioso.

De acordo, com o caso clínico estudado, existe concordância entre a caracterização convencional em 2D e a nova abordagem, sendo que a última permite tirar novas conclusões e estabelecer linhas de diagnóstico diferentes e mais rigorosas. Um aspecto importante que é abordado por este programa e que constitui uma vantagem face aos métodos de caracterização da lesão aterosclerótica existentes traduz-se na possibilidade de identificar regiões potencialmente vulneráveis no interior da placa de ateroma, que poderão fornecer indicações diferentes em relação às obtidas na caracterização global. Considerando, por exemplo, um dos parâmetros mais importantes, o GSM, este representa a mediana de toda a placa e pode não reflectir necessariamente a presença de regiões hipocogénicas, mais vulneráveis.

A avaliação da placa, por meio de ultrasonografia 3D não invasiva pode fornecer um contributo importante na forma como a lesão aterosclerótica é visualizada, diagnosticada e tratada.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Cunha L. Epidemiologia da doença vascular cerebral. In: Aterotrombose. Carvalho de Sousa J (ed). 2000, Sanofi, Lisboa
- [2] Gonçalves A.F., Cardoso S.M., Prevalência dos acidentes vasculares cerebrais em Coimbra. *Acta Med Port.* 1997; 10: 543 – 550
- [3] Orenca A.J., Biller J., Epidemiology and natural history of adult ischemic cerebrovascular disease. In: Zierler RE (ed). *Surgical management of cerebrovascular disease.* 1995, McGraw Hill
- [4] Fernandes e Fernandes j., Pedro L.M, Freire J.P, Prevalência da doença carotídea oclusiva extracraniana. Estudo não-invasivo. *Acta Médica Portuguesa.* 1992; 5: 5 - 10
- [5] Morasch M., MD. *New Diagnostic Imaging Techniques, Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy.* Vol 17, no.4, 2005
- [6] Vallabhajosula S. and Fuster V. Atherosclerosis: imaging techniques and the evolving role of nuclear medicine. *Journal of Nuclear Medicine.* Vol 38, Issue 11 1788-1796, 1997
- [7] Hodis H.N. and Mack W.J. Atherosclerosis Imaging Methods: Assessing Cardiovascular Disease and Evaluating the Role of Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002
- [8] Souza L.V., Castro C.C., and Cerri G.G, Evaluation of carotid atherosclerosis by ultrasound and magnetic resonance imaging. *Radiol Bras.* Mar/Apr 2005, vol.38, no.2, p.81-94, 2005
- [9] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, "Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis". *J. Am. Med. Assoc.*, pp.273:1421-8, 1995
- [10] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991; 325:445-463
- [11] ECS Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial. Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) and with mild (0-29%) stenosis. *Lancet* 1991; 337:1235-1243
- [12] Barnett et al, The appropriate use of carotid endarterectomy, *Can. Med. Assoc. J.*, Apr 2002; 166: 1169 – 1179
- [13] Mao F., Gill J., Downey D. and Fenster A., Segmentation of Carotid Artery in Ultrasound Images, *Proceedings of the 22nd Annual EMBS international Conference, USA, 2000*
- [14] Loizou C.P., Pattichis C.S., Istepanian R.S.H., Pantziaris M., Nicolaides A., Atherosclerotic carotid plaque segmentation, *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, USA, 2004*
- [15] Liguori, A. Paolillo and A. Pietrosanto, An automatic Measurement System for the Evaluation of Carotid Intima-Media Thickness, *IEEE Trans. on Instrumentation and Measurement*, vol. 50, no.6, 2001
- [16] Delsanto S., Molinari F., Giustetto P., Liboni W., Badalamenti S., CULEX-Completely User-independent Layers EXtraction: Ultrasonic Carotid Artery Images Segmentation, *Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Conference, China, 2005*
- [17] Christodoulou C.I., Kyriacou E., Pattichis M.S., Pattichis C.S., Nicolaides A., A Comparative Study of Morphological and other Texture Features for the Characterization of Atherosclerotic Carotid Plaques, *CAIP 2003, The Netherlands, 165-173, 2003*
- [18] Stotsis J., Golemati S., Nikita K.S., and Nicolaides A.N., Characterization of carotid atherosclerosis based on motion and texture features and clustering using fuzzy c-means, *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2004*
- [19] Loizou C.P, Pattichis C.S., Christodoulos I. Christodoulou, Robert S. H. Istepanian, Marios Pantziaris, and Andrew Nicolaides, Comparative Evaluation of Despeckle Filtering In Ultrasound Imaging of the Carotid Artery, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 52, no. 10, 2005
- [20] C. I. Christodoulou, C. S. Pattichis, M. Pantziaris, , and A. Nicolaides. Texture-based classification of atherosclerotic carotid plaques. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22(7), 2003
- [21] Geroulakos G., Domjan J., Nicolaides A., Stevens J., Labropoulos N., Ramaswami G., and Belcaro G. Ultrasonic carotid artery plaque structure and the risk of cerebral infarction on computed tomography. *J. Vasc. Surg.*, 20(2):263–266, 1994
- [22] Elatrozy T., Nicolaides A., Tegos T., and Griffin M. The objective characterization of ultrasonic carotid plaque features. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 16:223–230, 1998
- [23] L.M. Pedro. Uma janela para a aterosclerose. A ultrasonografia de alta definição no estudo da parede arterial. PhD Thesis, Lisbon, 2003
- [24] Jespersen S.K., Granholdt M.-L.M, Wilhelm J.E., Wiebe B., and Hansens H., Sillesen L.K. Ultrasonic carotid artery plaque structure and the risk of cerebral infarction on computed tomography. *J. Vasc. Surg.*, 2:1065–1068, 1996
- [25] El-Barghouty N.M., Levine T., Ladva S., Flanagan A., and Nicolaides A. Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 11(4):414–416, 1996
- [26] Christodoulou C.I., Kyriacou E., Pattichis M.S., Pattichis C.S., Nicolaides A., A Comparative Study of Morphological and other Texture Features for the Characterization of Atherosclerotic Carotid Plaques, *CAIP 2003, Proc of the 10th international conference, The Netherlands, 165-173, 2003*
- [27] Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, Murith N, Djebaili K, Boissard G, Comelli M, Pizolato G. Stratified GSM analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke*, 36:741–745, 2005
- [28] Fenster A., Downey D.B., and Cardinal H.N. Three-dimensional ultrasound imaging. *Phys. Med. Biol.*, 46:6799, 2001
- [29] Barratt D.C., Ariff B.B., Humphries K.N., Thom S.M. and Hughes A.D. , Reconstruction and Quantification of the Carotid Artery Bifurcation From 3-D Ultrasound Images, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 23, No. 5, May 2004
- [30] Bullitt E. and Aylward S.R. Volume rendering of segmented image objects. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 21(8):998:1002, 2002
- [31] Landry A., Spence J.D. and Fenster A., Measurement of Carotid Plaque Volume by 3-Dimensional Ultrasound, *Stroke*, 35, 864 – 869, 2004

- [32] Ainsworth C.D., Blake C.C., Tamayo A., Beletsky V., Fenster A., Spence J.D., 3D ultrasound measurement of change in carotid plaque volume: a tool for rapid evaluation of new therapies. *Stroke*. 2005 Sep;36(9):1904-9
- [33] Schminke U. MD, Motsch L., Hilker L., and Kessler C. MD. Three-dimensional ultrasound observation of carotid artery plaque ulceration. *Stroke*, 31(7):1651–1655, 2000
- [34] Meairs S. and Hennerici M. Four-dimensional ultrasonographic characterization of plaque surface motion in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke*, 30:1807–1813, 1999
- [35] K Dionisiol, R Chan, LW Campbell, J Connellyl, WC Karl, RS Lees, Three-Dimensional Characterization of Carotid Plaque Structure and Deformation with Non-Invasive Ultrasound Imaging, *Computers in Cardiology* 2004; 31 : 237 – 240, 2004
- [36] Allott C.P., Barry C.D., Pickford R, Waterton JC, Volumetric assessment of carotid artery bifurcation using freehand-acquired, compound 3D ultrasound, *Br J Radiol. Mar*;72(855) : 289 – 92, 1999
- [37] Bucek R., Reiter M., Dirisamer A., Haumer M., Fritz A., Minar E., and Lammer J., Three Dimensional Color Doppler Sonography in Carotid Artery Stenosis; *AJNR Am J Neuroradiol* 24 1294 – 1299, August 2003
- [38] Jurašić M.J., Huzjan A.L., Šarac R. and Demarin V., Beta stiffness index by three-dimensional ultrasound, *Acta Clin Croat* 2005; 44:265-269
- [39] Seabra J., Sanches J., Pedro L.M., Carotid Atherosclerosis Assessment with 3D ultrasound, Lisbon, 2007
- [40] Nicolaidis A.N., Asymptomatic carotid stenosis and the risk of stroke. *Int Angiol.*, 14:21–23, 1995