

Original

Evaluación mediante mapas estadísticos paramétricos de los cambios de la perfusión cerebral en pacientes con estenosis de la arteria carótida sometidos a endarterectomía

L. Rodríguez-Bel^{a,*}, J. Mora Salvadó^a, M. Bajén Lázaro^a, R. Puchal Añé^a, I. Sancho Kolster^a, S. Guirao Marín^a, A. Doménech Vilardell^a, C. Sánchez Catusus^c, M. Font Padrós^b, Y. Krupinsky^b y J. Martín Comín^a

^a Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona, España

^c Departamento de Medicina Nuclear, Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de enero de 2009

Aceptado el 31 de julio de 2009

On-line el 17 de octubre de 2009

Palabras clave:

Enfermedad cerebrovascular
Tomografía computarizada de emisión de fotón único de perfusión cerebral
Mapas estadísticos paramétricos

RESUMEN

La eficacia de la endarterectomía carotídea (EC) en los accidentes cerebrovasculares producidos por estenosis carotídea puede ser evaluada mediante la tomografía computarizada de emisión de fotón único de perfusión cerebral, utilizando SPM (*statistical parametric mapping* 'mapas estadísticos paramétricos').

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio 12 pacientes con estenosis significativa de la arteria carótida que fueron sometidos a endarterectomía. A todos se les realizó un estudio de perfusión cerebral con 99mTc-etilen cisteinato dietilester (ECD) basal tras la endarterectomía. Mediante los SPM se comparó de forma independiente el estudio basal/posquirugía con el grupo control formado por 20 pacientes y se obtuvieron los correspondientes SPM. Se valoraron los cambios tanto en extensión (o número de vóxeles) como en intensidad (cambio en el valor de T) de las zonas significativamente hipoperfundidas y el sentido de estos cambios.

Resultados: En el grupo de 12 pacientes se observó una mejoría de la perfusión cerebral posquirúrgica, en 5 pacientes con disminución en la extensión de las zonas hipoperfundidas del 50,56% y de intensidad del 30,9% de media. Cuatro pacientes mostraron un aumento en la extensión de la hipoperfusión cerebral del 85,53% y de la intensidad del 34,21% de media. En tres pacientes no se apreciaron cambios significativos entre ambos estudios.

Conclusiones: El SPM ha demostrado ser una herramienta útil que permite objetivar los cambios de flujo sanguíneo cerebral que se producen tras la intervención quirúrgica, valorando los cambios en extensión e intensidad de las zonas significativamente hipoperfundidas.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Evaluation by "statistical parametric mapping" of the cerebral perfusion changes in patients with carotid artery stenosis after endarterectomy

ABSTRACT

The efficacy of carotid endarterectomy (CE) in cerebrovascular accidents produced by carotid stenosis can be evaluated with the cerebral perfusion with single photon emission tomography, using statistical parametric mapping (SPM).

Material and methods: Twelve patients with significant carotid stenosis who underwent endarterectomy were included in the study. All underwent a cerebral perfusion study with 99mTc-etilen cisteinato dietilester (ECD) at baseline and after the endarterectomy. Using SPM, the baseline/post-surgery study was compared independently with the control group made up of 20 patients and the corresponding parametric statistical mappings were obtained. Changes in extension (k_E or voxel number) and intensity (change in the T value) of the significantly hypoperfused zones and direction of these changes were evaluated.

Results: In the group of 12 patients, improvement of the post-surgical cerebral perfusion was observed in 5 patients with an average 50.56% decrease in the extension of the hypoperfused zones and average 30.9% decrease of intensity. Four patients showed an average 85.53% increase in the extension of cerebral hypoperfusion and of 34.21% in intensity. No significant changes between both studies were found in three patients.

Conclusions: SPM has been shown to be a useful tool that makes it possible to objectify the cerebral brain flow changes produced after the surgical intervention, evaluating the changes in extension and intensity of the significantly hypoperfused zones.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. All rights reserved.

Keywords:

Cerebrovascular disease
Cerebral perfusion single photon emission computed tomography
Statistical parametric mapping

Introducción

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) representan una causa importante de morbimortalidad. De los 15 millones de personas que sufren un ACV anualmente, 5 millones mueren y otros 5 millones presentan importantes secuelas neurológicas¹.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: musgui63@hotmail.com (L. Rodríguez-Bel).

La causa más frecuente de enfermedad cerebrovascular es la disminución de aporte sanguíneo secundario a estenosis progresiva de las grandes arterias que produce finalmente un infarto cerebral debido a la reducción del flujo sanguíneo cerebral y al inadecuado aporte de oxígeno y glucosa, los nutrientes esenciales del cerebro. En el 20–30% de los pacientes con infarto isquémico cerebral existe una importante aterosclerosis estenosante de la arteria carótida interna ipsilateral comparado con el 5–10% de la población general. Se observó que la endarterectomía a nivel de la estenosis carotídea reduce el riesgo de las microembolias cerebrales asintomáticas, así como del ictus isquémico del territorio de la carótida afectada. Se ha demostrado que en los ACV producidos por estenosis carotídeas el tratamiento médico aislado es insuficiente y la endarterectomía carotídea (EC) u otros procedimientos quirúrgicos más recientes (angioplastia, colocación de *stent* o procedimientos de protección distal) pueden prevenir un infarto cerebral agudo posterior. Sin embargo, tales procedimientos conllevan un riesgo de infarto, hemorragia o muerte del 7,1% y la cirugía debe estar claramente indicada².

Estudios clínicos randomizados, tales como el North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Study y el European Carotid Surgery Trial, han definido los riesgos y beneficios de la endarterectomía. En ambos estudios, el grupo de pacientes con una estenosis carotídea del 70–99% es el que más se beneficia de la EC ya que es el grupo con mayor riesgo de infarto y se ha demostrado que la probabilidad de un ACV posterior se reduce un 60% en los 2 primeros años tras la intervención quirúrgica³.

El beneficio de la cirugía es menos claro en aquellos pacientes con grados moderados (50–69%) de estenosis y no se ha objetivado un cambio valorable en los pacientes con grados ligeros (0–49%) de estenosis⁴.

Actualmente la resonancia magnética (RM) y la TAC son los métodos principales para diagnosticar los ACV. Sin embargo, la neuroimagen con técnicas de medicina nuclear, en concreto, la PET (*positron emission tomography*) y la SPECT (*single photon emission computed tomography* 'tomografía computarizada de emisión de fotón único'), representan un importante avance en el terreno de la enfermedad vascular cerebral. La PET y la SPECT pueden ayudar a determinar qué pacientes tienen riesgo de un ACV, cuáles tienen más probabilidad de beneficiarse de una intervención, la realización del diagnóstico diferencial entre las alteraciones vasculares y las parenquimatosas, y ayudar a entender los fenómenos de recuperación después de un ictus.

La neuroimagen mediante la SPECT de perfusión con ^{99m}Tc-ECD y la PET puede aportar información importante respecto a la hemodinámica cerebral y al estado vascular y metabólico de las zonas más vulnerables a la isquemia. Asimismo, pueden aportar datos sobre la existencia de zonas de perfusión de lujo (*luxury perfusion*) donde la hiperperfusión local está acompañada

de una disminución de la fracción de extracción de oxígeno, y podría explicar si tal efecto es secundario a una reducción de la actividad metabólica cerebral o a una disfunción del sistema vascular.

El análisis de las imágenes obtenidas mediante las técnicas de medicina nuclear habitualmente es visual, por lo tanto, es operador dependiente y requiere un elevado conocimiento del patrón normal de distribución del radiofármaco por parte del observador. Sin embargo, el uso de SPM (*statistical parametric mapping* 'mapas estadísticos paramétricos') permite un análisis cuantitativo de las neuroimágenes.

El SPM es un programa informático que realiza mapas estadísticos paramétricos (SPM) que evalúan hipótesis de contenido científico a partir de neuroimágenes, analizando estadísticamente las imágenes vóxel a vóxel⁵.

Antes del análisis SPM es necesario un tratamiento anterior de las imágenes: realineado, normalización espacial y filtrado espacial.

El realineado consiste en corregir las diferencias de posición entre imágenes de un mismo sujeto.

En la normalización espacial se realiza una deformación elástica de las imágenes de modo que concuerden con un patrón anatómico estandarizado (*template*). El análisis vóxel a vóxel requiere que las imágenes de todos los sujetos involucrados en el análisis sean similares en cuanto a orientación espacial, tamaño y forma.

Para eliminar el efecto de la diferencia entre las cuentas totales, las cuentas de cada vóxel se normalizan con la media de cuentas por vóxel de la sustancia gris en cada SPECT utilizando "escalado proporcional" en el proceso de filtrado espacial. Esto es necesario ya que las imágenes de distintos sujetos pueden contener diferencias entre sí asociadas a la cantidad global de cuentas y producir un efecto confuso al analizar los efectos regionales.

Una vez realizados estos pasos las imágenes ya se pueden incluir en el estudio estadístico que consta de análisis estadístico e inferencia estadística.

Se plantea una hipótesis de estudio, se diseña la matriz y se elige el test estadístico que mejor se ajuste a los objetivos del estudio. El resultado del análisis estadístico es un "valor p" para cada vóxel de la imagen, el cual representa la probabilidad de la ausencia de efectos significativos.

Sin embargo, en un estudio de SPECT hay muchos vóxeles y al realizar un número tan grande de test estadísticos aparece un cierto número de valores "p" que supera el umbral de significación establecido, únicamente debido al azar. Para tratar el problema de las correcciones múltiples, el SPM hace uso de la teoría de los campos gaussianos⁵.

El resultado final es una imagen cuyo valor de cada vóxel es el resultado del test estadístico y se denomina SPM.

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad	Estenosis carotídea grave	Estenosis carotídea contralateral	Afectación del estudio basal
1	H	72	D	Moderada	I
2	H	80	I	Moderada	Bilateral: D > I
3	H	66	D	Moderada	Bilateral: D > I
4	M	70	D	Moderada	Bilateral: D > I
5	H	53	D	Moderada	Bilateral: D > I
6	H	73	I	Significativa	Bilateral: I > D
7	H	60	I	Moderada	D
8	H	80	I	Moderada	Bilateral: D > I
9	M	77	D	Moderada	I
10	M	76	D	Significativa	Bilateral: D > I
11	H	65	I	Significativa	I
12	H	59	D	Significativa	Bilateral: I > D

D: derecha; H: hombre; I: izquierda; M: mujer.

Tabla 2
Clasificación del grado de estenosis

0-20%	Normal o leve
21-50%	Moderada
51-70%	Significativa
71-99%	Grave
100%	Oclusión

El objetivo del estudio ha sido el de evaluar la aplicabilidad y el valor diagnóstico de la cuantificación cerebral mediante SPM de las imágenes obtenidas con SPECT de perfusión cerebral, en los pacientes con estenosis significativa de la arteria carótida sometidos a EC.

Material y métodos

Población

Se incluyó en el estudio a 12 pacientes (9 hombres y 3 mujeres; edad media: 69,3 años, rango: 53-80) (tabla 1).

Todos los pacientes presentaban factores de riesgo cardiovascular y clínica neurológica en forma de ACV, accidentes isquémicos transitorios o disestesias en las extremidades.

La Eco-Doppler de troncos supraaórticos mostró en todos los pacientes una estenosis carotídea grave (71-99%). En 7 pacientes la estenosis carotídea significativa fue derecha y en 6 pacientes fue izquierda. Todos los pacientes presentaban estenosis carotídea contralateral, en 8 pacientes de grado moderado (21-50%) y en 4 era significativa (51-70%) (tabla 2).

El grupo control estaba formado por 20 voluntarios sanos: 10 mujeres, 10 hombres, edad media=60,5±5,2 años².

Se les realizó un examen neurológico, un Mini-Mental State Examination, una RM (T1,T2 y flair) y una SPECT de perfusión cerebral que resultaron normales.

La adquisición de las imágenes SPECT de perfusión cerebral se realizó tras la inyección endovenosa de 25 mCi (925 MBq) de 99mTc-ECD mediante un gammacámara de doble cabezal (DST Xli, Sopha Medical Vision, Francia) con un colimador de baja energía, tipo abanico. Las imágenes (matriz 128×128) fueron reconstruidas con retroproyección filtrado utilizando un filtro Butterworth.

El grupo control fue cedido por el Departamento de Medicina Nuclear del Centro Internacional de Restauración Neurológica de la Habana.

Protocolo de estudio

A todos los pacientes se les realizó una SPECT de perfusión cerebral prequirúrgica y a los tres meses post-EC. La adquisición de las imágenes SPECT de perfusión cerebral se realizó a los 60 min tras la administración endovenosa de 25 mCi (925 MBq) de 99mTc-ECD mediante una gammacámara de doble cabezal MILLENIUM (GEMS) con un colimador de baja energía, tipo abanico. Las imágenes (matriz 128×128) fueron reconstruidas con retroproyección filtrada utilizando un filtro de Butterworth.

Análisis con mapas estadísticos paramétricos

Se ha utilizado el programa SPM 99 implementado en MATLAB 6.5 para el procesado espacial y el análisis estadístico posterior.

Previamente al análisis del SPM, todas las imágenes de la SPECT de perfusión cerebral, tanto las basales como las poscirugía, fueron sometidas a un preprocesado: se realinearon y se normalizaron espacialmente en función de un patrón anatómico

estandarizado (*template*) creado a partir del promedio de imágenes del grupo control.

Posteriormente, se procedió al estudio estadístico. La hipótesis nula de nuestro trabajo era que la perfusión del individuo estudiado no se diferenciaba significativamente (o se encontraba dentro del intervalo de confianza del 99,9%) del grupo control.

Se valoraron las zonas de hipoperfusión cerebral comparando de forma independiente el estudio basal y el de poscirugía con el grupo control mediante el T-test para datos no apareados.

El nivel de significación se fijó *a priori* para una p=0,001 para evitar el problema de los falsos positivos (1/1.000 al nivel de significación fijado).

Se analizó en el estudio basal la presencia o no de áreas hipoperfundidas y se comparó con el estudio post-EC valorando el cambio en extensión (número de vóxeles de la región significativamente hipoperfundida [k_E]) e intensidad (expresada, en cambio, en el valor de T) de éstas.

Se calculó el porcentaje de cambio en el número de vóxeles afectados, considerados de forma global y en cada hemisferio cerebral, mediante:

$$\frac{N.^{\circ} \text{ de vóxeles afectados en el basal} - N.^{\circ} \text{ de vóxeles estudio post-EC}}{N.^{\circ} \text{ de vóxeles afectados en el estudio basal}} \times 100$$

La localización de las zonas significativamente hipoperfundidas se llevó a cabo mediante un sistema de coordenadas construido de la misma forma que el empleado en el atlas de Talairach, que se define a partir de las comisuras anterior y posterior, el plano interhemisférico y los límites del cerebro⁵.

Resultados

En el grupo de los 12 pacientes estudiados, comparando los SPM prequirúrgicos y posquirúrgicos, se observó una mejoría global del k_E en cada región cerebral significativamente hipoperfundida en 5 pacientes (n.º 5, 6, 8, 9 y 11 [tablas 3 y 4]) con una disminución en la extensión (k_E) de las zonas hipoperfundidas de un 50,56% de media y de intensidad (cambio de media de T) de un 30,9% de media (figs. 1 y 2).

Dentro de este grupo, cabe destacar que los pacientes n.º 5, 6 y 8 presentaban inicialmente un ACV, la afectación del número de vóxeles inicial era elevada y las zonas significativamente hipoperfundidas fueron bilaterales, con alteración más extensa en el hemisferio cerebral ipsilateral a la estenosis grave (n.º 5 y 6).

Cuatro pacientes (n.º 1, 2, 3 y 7 [tablas 3 y 4]) mostraron un aumento en la extensión de la hipoperfusión cerebral de un 85,53% y de la intensidad de un 34,21% de media. En el paciente n.º 3, si se analizan de forma separada ambos hemisferios, se aprecia una disminución en el número de vóxeles afectados en el estudio postendarterectomía en el hemisferio cerebral ipsilateral a la lesión carotídea. El resto de los pacientes presentaron una mayor afectación de vóxeles en el hemisferio contralateral a la lesión.

En tres pacientes (n.º 4, 10 y 12 [tablas 3 y 4]) no se observaron cambios significativos en el estudio postendarterectomía. En el paciente n.º 4, si se realiza un análisis hemisférico, presenta una mejoría del hemisferio ipsilateral a la lesión carotídea.

En todos los pacientes estudiados no se apreció un empeoramiento clínico y/o de la estenosis intervenida a largo plazo (3 años de seguimiento), con excepción de uno de los pacientes (n.º 3) que falleció al año de la EC por un nuevo evento isquémico (hematoma de ganglios basales derecho).

Se apreció una afectación de ambos hemisferios cerebrales en 8/12 pacientes (n.º 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 y 12) y una discordancia hemisférica (mayor número de vóxeles afectados en el hemisferio

Tabla 3
Clínica neurológica y cambios en la extensión de las zonas hipoperfundidas de forma global y comparando de forma separada cada hemisferio cerebral

P	Clínica	EC	Σk_E 1 I	Σk_E 2 I	Σk_E 1 D	Σk_E 2 D	% de diferencia de k_E global	% de diferencia de k_E I	% de diferencia de k_E D
1	AIT	D	0	127	0	0	-100	-100	0
2	AVC	I	329	940	367	97	-48,99	-185	73,57
3	AIT	D	126	497	327	182	-49,89	-294	44,34
4	Disestesias	D	46	170	396	252	0,26	-269	36,36
5	AVC	D	254	116	6.500	3.604	44,92	54,33	44,55
6	AVC	I	662	178	269	121	67,88	73,11	55,02
7	AIT	I	0	0	37	90	-143,24	0	-143,24
8	AVC	I	182	2.079	2.672	200	20,15	-1042	92,51
9	Disestesias	D	136	109	0	0	19,85	18,85	0
10	AIT	D	88	88	928	928	0	0	0
11	AIT	I	282	0	0	0	100	100	0
12	AIT	D	216	81	86	213	1,67	62,5	-147

El empeoramiento de la perfusión cerebral se ha expresado con un signo negativo en el % de diferencia del k_E .
 Σk_E 1: sumatorio de vóxeles afectados en el estudio basal; Σk_E 2: sumatorio de vóxeles afectados en el estudio postendarterectomía; Σk_E : sumatorio de los números de vóxeles en cada clúster o región significativa; AIT: accidente isquémico transitorio AVC: accidente cerebrovascular; D: derecha; EC: estenosis carotídea grave; I: izquierda; k_E : número de vóxeles; P: paciente.

Tabla 4
Cambio en la intensidad de las zonas hipoperfundidas

Paciente	Media de T 1	Media de T 2	% de diferencia de T
1	0	5	-100
2	4,93	5,76	-16,95
3	4,67	5,35	-14,56
4	4,83	4,78	1,03
5	7,01	5,88	16,11
6	4,89	4,38	10,43
7	4,13	4,35	-5,33
8	6,19	5,69	8
9	4,81	3,85	20
10	4,77	4,77	0
11	4,35	0	100
12	4,38	4,65	-6,3

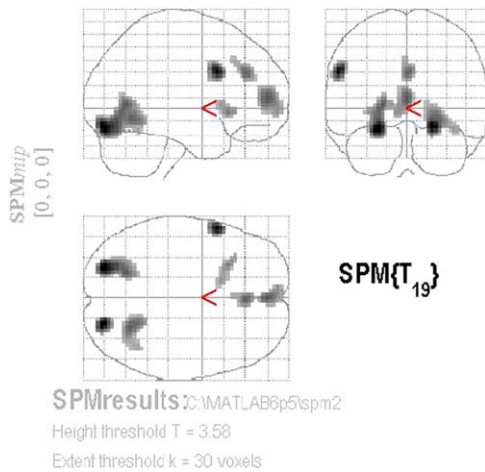


Figura 1. Mapa estadístico paramétrico del estudio basal comparado con el control en el paciente n.º 6. El paciente n.º 6 presentó un accidente cerebrovascular izquierdo. Las zonas oscuras indican las zonas de hiperperfusión cerebral de distribución bihemisférica con predominio posterior.

contralateral al de la estenosis grave) en 6 del total de 12 pacientes (n.º 1, 2, 7, 8, 9 y 12) (tabla 1).

Discusión

En el presente estudio se ha evaluado la eficacia de la endarterectomía en un grupo de pacientes que presentaban

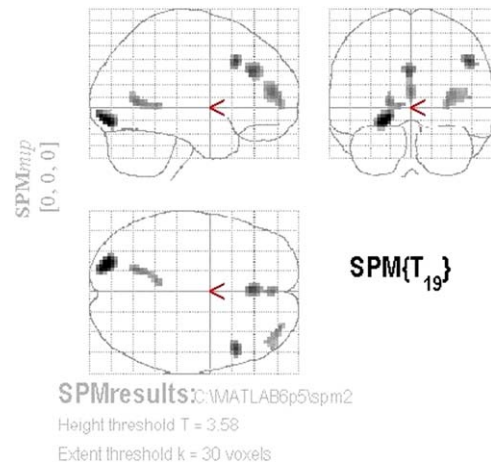


Figura 2. Mapa estadístico paramétrico del estudio postendarterectomía carotídea comparado con el grupo control del paciente n.º 6. Se aprecia una mejora de la perfusión cerebral con respecto al estudio basal con una disminución del 73,41% de la extensión y del 10,43% de la intensidad de las zonas hipoperfundidas.

estenosis carotídea grave (81-99%), evaluando los cambios de la perfusión cerebral post-EC mediante SPM.

Los SPM han demostrado ser una herramienta que permite objetivar los cambios de flujo sanguíneo cerebral que se producen tras la intervención quirúrgica, si bien algunos aspectos de la metodología del trabajo han podido representar una limitación en el estudio.

El grupo de pacientes es un grupo heterogéneo, que presentan clínica neurológica de distinta gravedad. Todos presentan estenosis carotídea bilateral, lo que explicaría los cambios observados en la mayoría de los pacientes en ambos hemisferios cerebrales. Si bien dificulta la correcta valoración de los cambios acontecidos en el hemisferio ipsilateral a la estenosis carotídea grave.

El grupo control presenta unas características similares al grupo de pacientes en cuanto al rango de edad, si bien las imágenes de la SPECT cerebral se han obtenido mediante una gammacámara y parámetros de adquisición distintos, lo que puede acarrear errores al compararlos. De todas formas, es útil para realizar una valoración inicial de los datos. A pesar de la posible falta de idoneidad del template, creado a partir del promedio del grupo control, se han observado cambios tanto

de aumento como de disminución de la perfusión cerebral, y en el caso de existir una influencia distorsionadora, ésta actuaría en el mismo sentido para todo el grupo de pacientes estudiados.

En el presente estudio no se ha realizado el análisis de la reserva de la perfusión cerebral mediante la SPECT de perfusión cerebral basal/postacetazolamida⁶. Un aumento de la perfusión cerebral en los estudios postacetazolamida predice una buena respuesta a la endarterectomía. Sería interesante conocer si aquellos pacientes con una mayor reserva de perfusión cerebral presentaban una mayor disminución en las zonas de hipoperfusión cerebral en los estudios post-EC.

Los SPM presentan como principal limitación el potencial sesgo espacial que pueden introducir las transformaciones espaciales para reducir la variabilidad intersujetos⁵.

Referente a los resultados obtenidos: en la mayoría de los pacientes la afectación fue bilateral, probablemente explicable por la estenosis carotídea bilateral. Sin embargo, en la mitad de los pacientes se apreció una discordancia entre la arteria estenosada y el hemisferio cerebral con mayor número de vóxeles afectados. Asimismo, en algunos pacientes aunque se observó un empeoramiento global, si se evaluaba de forma separada los dos hemisferios cerebrales, se apreciaba una mejora en el hemisferio cerebral ipsilateral a la lesión carotídea. Estas diferencias se podrían explicar por la anatomía arterial cerebral (círculo de Willis) que proporcionaría un mayor flujo sanguíneo de las zonas afectadas por la isquemia en detrimento de una disminución del flujo contralateral.

Asimismo, existen otros fenómenos fisiopatológicos implicados, tales como la "vulnerabilidad de la placa", que podría explicar este fenómeno.

En estudios recientes se ha demostrado que el grado de estenosis luminal presenta un valor limitado en predecir la probabilidad de un evento neurológico si es considerado de forma única (puede predecir 1 de 4 AVC en los pacientes sintomáticos)⁷. En la actualidad, distintas técnicas de imagen no invasivas, entre las que se encuentra la ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG) PET, pueden identificar las "placas carotídeas vulnerables in vivo"⁹ y reconocer

a los pacientes que se beneficiarían de intervenciones más agresivas⁸. Resultaría sumamente interesante correlacionar las características inflamatorias de la placa con los cambios observados en los estudios de perfusión cerebral. Sería, sin duda, una línea de trabajo para considerar en futuros estudios para así obtener una información más completa de los procesos fisiopatológicos implicados en la enfermedad cerebrovascular.

Conclusiones

El SPM ha demostrado ser una herramienta útil que permite objetivar los cambios del flujo sanguíneo cerebral que se producen tras la intervención quirúrgica, valorando tanto los cambios en extensión como en intensidad de las zonas significativamente hipoperfundidas.

Bibliografía

1. Mackay J, Mensah GA. The atlas of heart disease and stroke. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004 p. 44-55.
2. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, et al. Neurology. 2005;65:794-801.
3. Powers WJ, Grubb RL, Raichle ME. Clinical results of extracranial-intracranial bypass surgery in patient with hemodynamic cerebrovascular disease. J Neurosurg. 1989;70:61-7.
4. Lagreze HL, Levine RL, Sunderland JS, Nickles RJ. Pitfalls of regional cerebral blood flow analysis in cerebrovascular disease. Clin Nucl Med. 1988;13:197-201.
5. Gispert JD, Pascau J, Reigs S, García-Barreno P, Desco M. Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. Rev Esp Med Nuclear. 2003;22:43-53.
6. Ho-Young L, Jin Chul P, Dong Soo L, Jae Sung L, Chang Wan O, Maeng Jae C, et al. Efficacy assessment of cerebral arterial bypass surgery using statistical parametric mapping and probabilistic brain atlas on basal/acetazolamide brain perfusion SPECT. J Nucl Med. 2004;45:202-6.
7. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA. 1995;273:1421-8.
8. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi g, et al. JAMA. 2004;292:1845-52.
9. Kwee R, Van Oostenbrugge R, Hofstra L, Teule G, Van Engelshoven J, Mess W, et al. Identifying vulnerable carotid plaques by non invasive imaging. Neurology. 2008;70:2401-9.