

IMPLEMENTACIÓN Y DESARROLLO DE MÉTODOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL EN UNIDADES ABSOLUTAS MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTONES

Rogelio Manuel Díaz Moreno¹, Carlos Sánchez Catasús¹, Ángel Águila Ruiz², Juan Samper Noa²,
Juan Llibre Rodríguez²

¹Departamento de Medicina Nuclear, Centro Internacional de Restauración
Neurológica, Ave. 25 N° 15805, e/ 158 y 160, Playa. Ciudad de La Habana, Cuba

²Hospital Carlos J. Finlay, Marianao, Ciudad de La Habana, Cuba

rmdiaz@neuro.ciren.cu

Resumen

En este trabajo nos propusimos implementar los métodos gráfico y espectral de cuantificación en unidades absolutas del flujo sanguíneo cerebral, mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único y comparar los resultados de su aplicación. Asimismo se desarrolló una tercera forma de calcular el flujo, a partir de una modificación del método espectral. Los valores de flujo obtenidos con los métodos gráfico, espectral y espectral modificado fueron $43,6 \pm 6,1$ ml/min/100 g, $43,3 \pm 8,2$ ml/min/100 g y $43,0 \pm 4,7$ ml/min/100 g, respectivamente. Estos métodos son sencillos, no invasivos y se pueden realizar en las condiciones tecnológicas de nuestro país. Con el método espectral modificado se pueden evitar algunos de los inconvenientes de los otros métodos. La automatización del cálculo con un software desarrollado localmente, permite alta reproducibilidad en el proceso. Estos métodos se pueden convertir en una valiosa herramienta para complementar el diagnóstico clínico y abordar otros importantes problemas neurocientíficos.

IMPLEMENTATION AND DEVELOPMENT OF METHODS FOR QUANTIFICATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN ABSOLUTE UNITS USING SINGLE PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY

Abstract

The aim of this work was to implement the graphical and spectral methods of quantification of cerebral blood flow in absolute units with Single photon emission computered tomography and compare the results of its application. Also, a third method was developed to calculate blood flow, modifying the spectral method. The obtained flow values were 43.6 ± 6.1 ml/min/100 g; 43.3 ± 8.2 ml/min/100 g and 43.0 ± 4.7 ml/min/100 g, respectively. We conclude that these methods are easy, non invasive and can be made in our country's technological conditions. The main innovation in this work was the modification of the spectral method, with which it is possible to avoid some of the difficulties arisen in the other methods. Also, the use of the software allows high reproducibility and efficiency on the process. These methods can become a valuable tool to enhance clinical diagnosis and important biomedical research.

Key words: single photon emission computed tomography, counting techniques, blood flow, blood circulation, cerebral arteries, diagnostic uses

INTRODUCCIÓN

La cuantificación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) es de gran relevancia en las enfermedades neurológicas [1]. Un ejemplo son los pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV), una de las primeras causas de muerte e invalidez funcional en los países más avanzados. En nuestro país

constituye la tercera causa de muerte [2]. En los últimos 20 años ha habido un creciente desarrollo de los métodos de neuroimágenes que ha permitido mejorar grandemente la cuantificación del FSC [3].

La tomografía por emisión de fotones (SPECT), la tomografía por emisión de positrones (PET), la

tomografía por rayos X (TAC) con Xenón no radiactivo, la TAC de perfusión, la resonancia magnética funcional (RMf) y el ultrasonido, son métodos que se han desarrollado para evaluar el FSC [4]. La PET y la SPECT presentan la ventaja de estar sólidamente validadas desde el punto de vista clínico, no así la TAC ni la RMf que aún están en fase de validación clínica como métodos de cuantificación del FSC [4]. La SPECT tiene la ventaja extra de que es mucho menos cara que la PET.

La cuantificación del FSC mediante SPECT se puede realizar en unidades relativas o en unidades absolutas. La cuantificación en unidades relativas es útil y relativamente sencilla de realizar y en la mayoría de los laboratorios es el procedimiento clínico estándar para la cuantificación del FSC [5]. Su principal dificultad radica en determinar la normalidad de la zona de referencia, que se realiza mediante análisis visual de un observador experimentado, con cierto grado de subjetividad inherente al individuo y con determinada variabilidad inter e intra-observador [5, 6].

La cuantificación en unidades absolutas permite calcular el valor del FSC en mililitros por minuto y por gramo de tejido (ml/min/g). Como norma, estos métodos requieren o una instrumentación de propósito específico capaz de realizar SPECT dinámico, mucho más cara que la instrumentación estándar, o toma de muestras de sangre arterial al paciente, lo que los convierte en un procedimiento invasivo [7-10]. Sin embargo, recientemente se han desarrollado métodos más sencillos e incruentos con los que se obtienen resultados comparables a los previamente desarrollados [11-14].

Estos métodos parten del cálculo de parámetros que caracterizan el transporte del radiofármaco del torrente sanguíneo al tejido cerebral y establecen una ecuación de regresión entre estos parámetros y el FSC en unidades absolutas medidos por una técnica que funge como "gold standard".

Uno de estos métodos, desarrollado por Matsuda y cols., está basado en un análisis gráfico ideado por C. S. Patlak [15] y fue introducido en el CIREN en años recientes [16]. En cambio, no existen experiencias en nuestro país referentes a la aplicación del método de Murase, basado en el análisis espectral. Este último método tiene la gran ventaja de que depende muy poco del operador [17].

En este trabajo nos propusimos implementar el método desarrollado por Murase y cols. y comparar sus resultados con los obtenidos con el método de Matsuda en los mismos individuos, con el propósito de establecer la posible equivalencia de estos métodos, así como explorar las ventajas y desventajas de cada uno.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los métodos de cuantificación absoluta del FSC con radiofármacos, parten de un estudio de primer tránsito. El radisótomo, inyectado en una vena, es monitoreado en el arco aórtico a la salida del corazón, y en su incorporación y captación por el tejido cerebral, extrayéndose relaciones matemáticas basadas en modelos que permiten cuantificar el FSC medio (FSCm), en ml/min/100 g [11, 13-14].

En este trabajo se estudiaron 19 sujetos sanos, 9 mujeres y 10 hombres, de edad 57 ± 4 años. Los criterios de salud normal fueron documentados por evaluación clínica exhaustiva, análisis de laboratorio, estudios de resonancia magnética nuclear y pruebas neuropsicológicas. Como radiofármaco se utilizó ^{99m}Tc -ECD (CENTIS), el cual se distribuye en el cerebro de forma proporcional al FSC. Se utilizó una cámara gamma semidigital de dos detectores, tipo Anger, modelo SMV DST XLi (SMV International) del Departamento de Medicina Nuclear del CIREN.

Estudio de primer tránsito: La inyección de ^{99m}Tc -ECD (555 MBq) se realizó en la vena antecubital derecha. El estudio de primer tránsito se efectuó con un detector fijo en vista anterior, con el paciente en posición supina y colimador de orificios paralelos de alta resolución. Se adquirieron imágenes seriadas durante 100 s (1 imagen/s). Se trazó una ROI irregular en el arco aórtico y dos ROIs irregulares abarcando los hemisferios cerebrales (figura 1).

En el caso del método de Matsuda, las curvas actividad-tiempo obtenidas en la aorta y en la totalidad del cerebro se suavizaron cuatro veces mediante promediación de tres puntos adyacentes [18]. Luego se corrieron las curvas cerebrales de manera tal que su inicio al ascender correspondiera con el correspondiente inicio de la curva de la aorta. Con estas curvas se elaboraron los gráficos de Patlak [11, 13, 15].

La zona lineal del gráfico de Patlak se escogió visualmente en el intervalo de unos doce puntos, dentro de los primeros 30 s. La pendiente se calculó por mínimos cuadrados; con su valor se calculó el Índice de Perfusión Cerebral gráfico (IPCg) según el método de Matsuda [11]. A partir del IPCg se calculó el FSC gráfico mediante la ecuación reportada por Matsuda de regresión entre el IPCg y el valor del FSC en unidades absolutas [13], medido por la técnica de aclaramiento con Xenón:

$$\text{FSCm (ml/min/100 g)} = 2,6 \cdot \text{IPCg} + 19,8 \text{ (s}^{-1}\text{)} \quad (1)$$

Para calcular el IPC espectral se tomaron las curvas sin filtrar del estudio de primer tránsito, normalizadas según los tamaños de las ROIs, y se siguió el procedimiento descrito por Murase

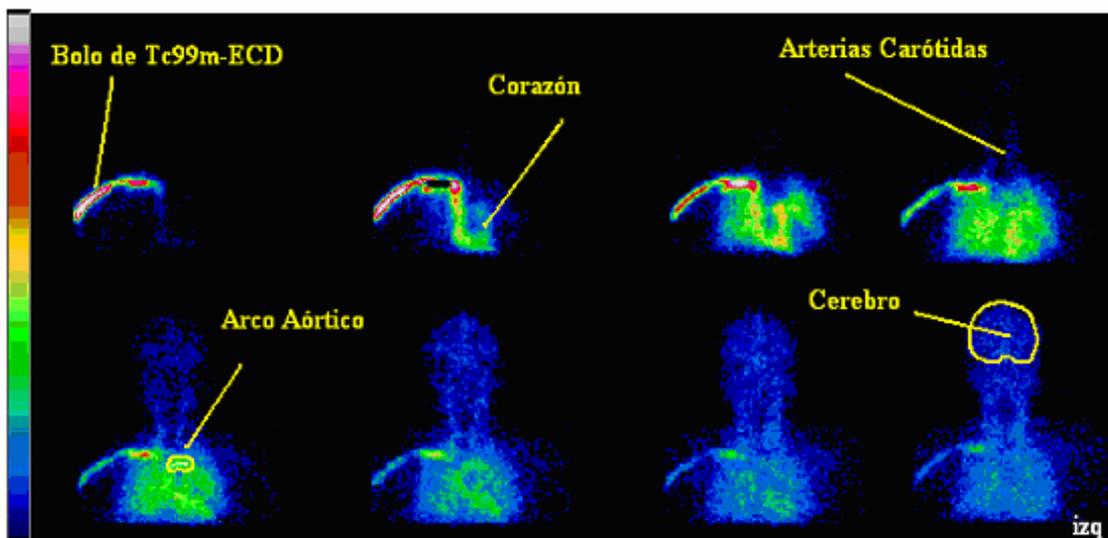


Figura 1. Imágenes del estudio del primer tránsito del trazador desde su inyección en la vena antecubital derecha, su paso por el corazón y su ascenso e incorporación al cerebro.

[14] y M. Takasawa [19], terminando con el cálculo del FSC espectral usando la expresión de regresión entre este índice y el valor del FSC en unidades absolutas, medido por la técnica de atrapamiento con $I^{123}\text{-IMP}$:

$$\text{FSCe} = 40 * \text{IPCe} + 5,36 \quad (2)$$

Los valores de FSCm gráficos y espectrales se obtienen con ecuaciones de regresión que se estiman con técnicas distintas. Takasawa y Murase estimaron la siguiente ecuación de regresión entre los valores de IPCg e IPCe [20].

$$\text{IPC (gráfico)} = 0,53 * \text{IPC (espectral)} + 0,032 \text{ (min}^{-1}\text{)} \quad (3)$$

Aplicamos esta ecuación a nuestros valores de IPCe, dividiendo, además, por 0,06 para convertirlos a las mismas unidades que los IPC gráficos. A los valores obtenidos de IPC, que llamamos IPC espectrales modificados, IPC-em, se les aplicó la regresión del Xenón (ec. 1) para convertirlos en valores de FSC y se obtuvo otro juego de valores de FSC espectrales modificados (FSC-em), ahora con la misma ecuación de regresión de la técnica del Xe^{133} .

Todas las operaciones se realizaron con un paquete de programas sobre Matlab, desarrollados en nuestro Departamento, que permite una ventajosa manipulación de los datos con alto grado de automatización y rigurosa verificación de los resultados.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para investigar si existían diferencias significativas entre los valores de FSC de los individuos estudiados, al utilizar alguno de los tres métodos.

A los valores de FSC obtenidos por el método espectral y espectral modificado se les efectuó un análisis de regresión para determinar la relación entre ellos y los obtenidos por el método de Matsuda. Tomando los valores de FSC gráfico como distribución esperada, se realizó un test de Ji^2 a los valores de FSCe y FSCem, para ver si sus respectivas distribuciones se correspondían con la de aquel. En todos los casos, se fijó un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los valores medios obtenidos para los tres métodos fueron los siguientes: $43,6 \pm 6,1$ ml/min/100g para el FSCg; $43,3 \pm 8,2$ ml/min/100g para el FSCe; y $43,0 \pm 4,7$ ml/min/100g para el FSCem. No se observaron diferencias significativas entre los valores medios de ninguno de los tres métodos.

Los valores de FSC de los métodos espectral y espectral modificado guardaron una buena proporcionalidad con los valores de FSC del método de Matsuda. La ecuación obtenida de regresión lineal del método espectral respecto al de Matsuda fue:

$$\text{FSCe} = 1,14 * \text{FSCg} - 6,52 \quad (r = 0,8545).$$

La ecuación obtenida de regresión lineal del método espectral modificado respecto al de Matsuda fue:

$$\text{FSCem} = 0,6568 * \text{FSCg} + 14,36 \quad (r = 0,8545).$$

En la figura 2 se observa el conjunto de los valores de FSC obtenidos por los métodos espectral y espectral modificado, comparados con los obtenidos por el método gráfico.

Los valores obtenidos por el método espectral tienen una dispersión mayor que la de los valores obtenidos por el método gráfico. Los valores obtenidos por el método espectral modificado tienen la menor dispersión entre los tres métodos. Particularmente dos individuos arrojaron valores de FSCe sumamente bajos y un individuo arrojó valores extremadamente altos, comparados con los métodos gráfico y espectral modificado (ver tabla). Todo esto se reflejó en el resultado del test de Ji^2 , que reflejó una distribución similar entre los valores de FSC gráfico y FSC espectral modificado, no así entre los FSC gráfico y los FSC espectrales.

Para ilustrar un resultado, en la figura 3a se muestran las curvas actividad-tiempo obtenidas en la aorta y el hemisferio derecho de un individuo de 51 años del sexo femenino. En la figura 3b se observa el gráfico de Patlak. El valor de FSCg obtenido fue de 50,4 ml/min/100 g. Al analizar las curvas de este individuo por el método de Murase, se obtuvieron los componentes del espectro que se muestra en la figura 3c. En el eje de las abscisas se tomó el logaritmo en base 10, para representar ventajosamente estos componentes. El valor de FSCe obtenido fue de 51,9 ml/min/100 g, mientras que por el FSCem se obtuvo el valor de 47,9 ml/min/100 g.

DISCUSIÓN

Como resultado de la implementación y aplicación de los métodos gráfico y espectral de cuantificación del FSC en unidades absolutas, se obtuvieron valores de FSCg de $43,6 \pm 6,1$ ml/min/100 g para el FSCg; $43,3 \pm 8,2$ ml/min/100 g para el FSCe; y $43,0 \pm 4,7$ ml/min/100 g para el FSCem. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores reportados por ninguno de estos métodos.

Tanto los valores de FSCe como FSCem guardaron una muy buena proporcionalidad respecto a los obtenidos con el método de Matsuda, con un coeficiente de correlación lineal $r = 0,8545$ para ambos métodos.

La distribución de los valores de FSC espectral modificado se ajustó a la de los valores de FSC gráficos, mientras que la distribución de los FSC espectrales no se ajustó tan bien, según los resultados del test de Ji^2 .

Un aspecto fundamental para calcular el FSCm, de manera no invasiva, lo constituye el estudio planar con el que se determina el IPC, gráfico o espectral. El estudio planar tiene como principal defecto la incapacidad de resolver la superposición de varias fuentes sobre aquella que se desea investigar y la posible atenuación de la radiación proveniente de las estructuras posteriores. Las alternativas propuestas implican el uso de SPECT dinámico o muestreo de sangre

del paciente. La exactitud ganada con estos procedimientos no parece ser tan grande, pues los resultados obtenidos con estos métodos no son muy diferentes a los que resultan del método gráfico o del espectral [7-10, 21].

Otros aspectos del cálculo del IPC gráfico constan de la determinación del corrimiento relativo de las curvas actividad-tiempo y de los límites del intervalo de absorción lineal. Si la inyección de radiofármaco se realiza en forma de bolo y éste mantiene su forma durante el primer tránsito, estos parámetros se pueden determinar con suficiente precisión por un observador. La dificultad fundamental se presenta cuando se produce dispersión del bolo de radiotrazador. En estos casos el pico presente en la aorta aparece amortiguado y en los hemisferios es prácticamente indistinguible; disminuye el número de puntos de la zona de absorción lineal, lo que hace más difícil su identificación. Como consecuencia, se reporta la subestimación del FSC gráfico [21]. Para obtener el mejor resultado posible, se debe prestar especial atención a la inyección del trazador en un bolo de 1 ml de volumen con gran rapidez en la vena antecubital derecha.

El trazado manual de las ROIs donde se toman las curvas actividad-tiempo no afecta significativamente la reproducibilidad de estos métodos, según reportan Murase y otros investigadores [17, 21]. Por su parte, el cálculo del IPC espectral tiene la ventaja de no presentar el problema de la determinación visual del corrimiento relativo de las curvas o la determinación de un intervalo específico en un gráfico, de manera también visual. Según lo reportado, la dispersión del bolo del trazador afecta menos la validez de los resultados espectrales y el método, en general, presenta menor variabilidad inter e intra-observador que otros métodos [17, 20, 21].

En el método espectral, el análisis de los espectros permite confirmar la validez de una modelación del transporte del radiofármaco con dos compartimientos. Resalta el escaso número de componentes diferentes de cero, lo que se explica por la sencillez del fenómeno, que se puede exponer con el modelo simple de dos compartimientos. En ocasiones aparecen algunos picos formados por dos elementos consecutivos, lo que es consecuencia del carácter discreto de los valores de Beta. En este caso, la suma de los dos elementos adyacentes constituye el pico.

En el ejemplo se aprecia un pico en la zona de las bajas frecuencias y un pico en las altas (figura 3). De acuerdo con Cunningham y Jones [22] el componente de baja frecuencia refleja la absorción irreversible del trazador por el tejido, en el compartimiento cerebral; el componente de alta

frecuencia está relacionado con el paso del trazador por el compartimiento vascular. La suma de las alturas de estos dos picos arroja el IPC espectral.

Estimamos que la cuantificación del FSC por el método espectral modificado evita algunos

inconvenientes de los métodos gráfico y espectral. Los factores que dependen de la apreciación del operador en el método gráfico –determinación del corrimiento relativo de las curvas y apreciación de los límites del intervalo lineal- pueden hacer variar el resultado final y no siempre son sencillos de establecer, sobre todo cuando el bolo de

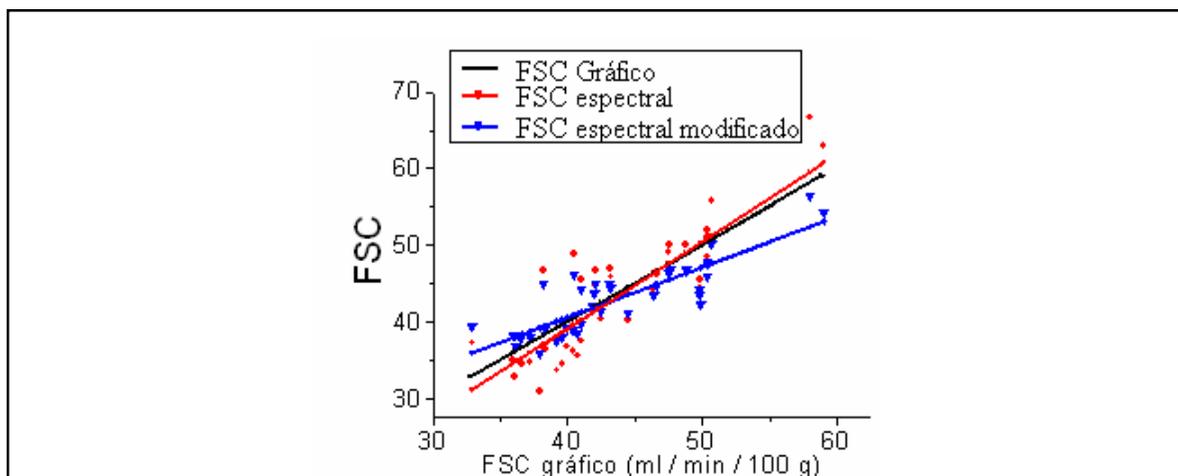


Figura 2. Comparación de los valores de FSC obtenidos por los métodos gráfico, espectral y espectral modificado (eje Y) respecto a los valores de FSC gráficos (eje X). Los métodos espectral y espectral modificado guardan, respecto al método gráfico, una correlación de coeficiente $r = 0,8545$.

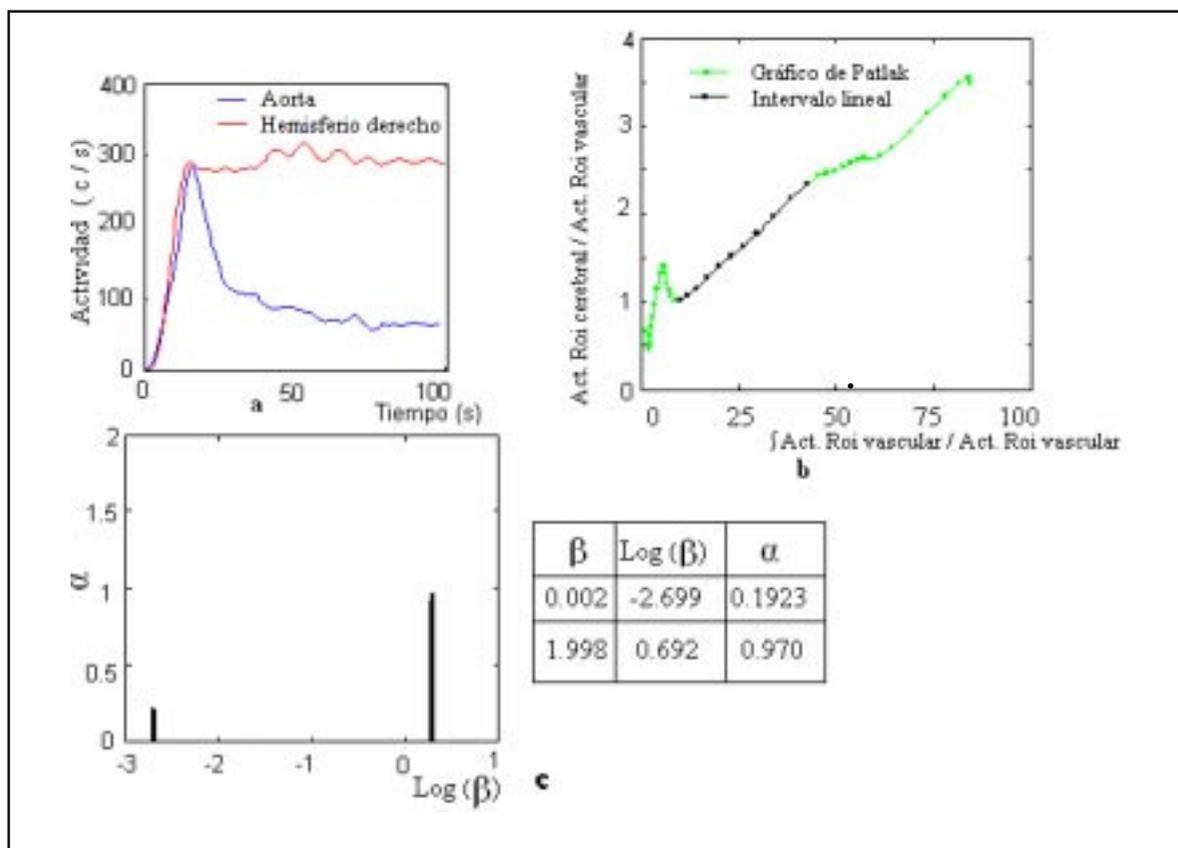


Figura 3. a: Curvas actividad tiempo de las ROIs aórticas y cerebrales. b: Gráfico de Patlak e intervalo lineal. El intervalo lineal tiene un coeficiente de regresión $r = 0,99$. c.: Resultado del análisis espectral

radiotrazador aparece más amortiguado en las curvas actividad-tiempo. En los casos en que el bolo no está bien definido el resultado final depende en buena medida del operador.

En nuestro estudio tuvimos la precaución de incluir individuos con curvas óptimas, con un bolo bien marcado, por lo que la reproducibilidad del IPCg obtenido no presentó problemas. La ecuación de regresión de este IPCg a FSC se obtuvo de su comparación con una técnica del Xe¹³³ de alto prestigio, considerada como un excelente "gold standard", sobre todo para valores globales [23]. Numerosos investigadores siguen utilizando la técnica del Xe¹³³ o el FSC gráfico que se obtuvo de la calibración del IPC gráfico con la técnica del Xe¹³³ para estudios de cuantificación en unidades absolutas [24, 25].

Por su parte, el cálculo del IPC espectral está libre del efecto del operador, pues no hay parámetros que estimar subjetivamente. Sin embargo, la técnica de cuantificación con I¹²³-IMP que sirve de "gold standard" a la ecuación (2), es una técnica sumamente complicada. La retención del IMP dentro del tejido por medio de un proceso metabólico ocurre de manera no uniforme en distintas regiones del cerebro [26]. Los trabajos más recientes de cuantificación en unidades absolutas con IMP exponen una larga serie de correcciones de los distintos fenómenos que afectan la cuantificación [27]. La mayor dispersión de los valores de FSC espectral obtenidos en nuestro estudio, con valores extremos como los expuestos en la tabla, y la distribución de estos valores con diferencias estadísticamente significativas respecto a la distribución de los FSC gráficos por el test de Ji² refleja esta diferencia entre las técnicas que sirvieron de base a las ecuaciones de regresión. Nuestros valores de FSC espectral modificado, en cambio, fueron más cercanos a los FSC gráficos.

De esta forma, los valores de FSC espectral modificado partieron de un IPC espectral que, en

casos de curvas con bolos menos marcados, son mucho más reproducibles que los IPC gráficos; la transformación de los IPC espectrales hasta obtener los valores de FSC espectral modificado utiliza entonces la ecuación con el más ventajoso "gold standard". Esta posibilidad, investigada en nuestro departamento y sobre la cual no hemos encontrado ningún reporte previo en la literatura, puede resultar de gran utilidad en la práctica.

Finalmente, la elaboración de un programa informático que automatiza las operaciones permitió, tanto ahorrar importantes cantidades de tiempo y esfuerzo, como garantizar la reproducibilidad en el tratamiento de los datos a lo largo de la serie de operaciones con las que se obtienen los valores de FSC.

CONCLUSIONES

Se implementó el método espectral de cuantificación en unidades absolutas del FSC, con resultados comparables a los reportados previamente. Asimismo se desarrolló un método espectral modificado para el cálculo del FSC, a partir de la combinación del método espectral con el método gráfico. Se desarrolló un paquete de programas en código Matlab, que realiza de manera rápida y eficiente todos los cálculos.

Los valores de FSCm obtenidos mediante los métodos gráfico, espectral y espectral modificado guardaron buena relación lineal entre sí. En el intervalo estudiado de valores de FSC basales, las ventajas y desventajas de los métodos gráfico y espectral, se compensan mutuamente. Al parecer, el método espectral modificado podría ser una variante exenta de las desventajas de los anteriores procedimientos, pues produce valores comparables con los del método de Matsuda, calibrados con la técnica del Xe¹³³.

La aplicación clínica de métodos de cuantificación del FSC en unidades absolutas, es factible en nuestro medio.

Tabla. Algunas diferencias extremas entre los valores de FSC gráfico y FSC espectrales. Obsérvese cómo el valor de FSC espectral modificado da valores más cercanos al método gráfico

	FSC gráfico		FSC espectral		FSC espectral modificado	
	HD	HI	HD	HI	HD	HI
Individuo A	36,1	37,9	32,8	30,9	36,9	35,9
Individuo B	39,6	36,4	34,5	34,8	37,9	38,1
Individuo C	59	58	63,0	66,7	54,3	56,4

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

- 1] CAMARGO, EDWALDO, BRAIN, E., SPECT in Neurology and Psychiatry. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 42 No. 4, 2001.
- [2] ÁLVAREZ LI., F. C., Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular en Cuba. *Revista de Neurología*, 29 (9), 1999.
- [3] VAN HEERTUM, R.L., TIKOFSKY, R., Functional cerebral SPECT and PET imaging. Lippincott Williams and Wilkins, 3ra ed., New York, 2000.
- [4] LATCHAW, R., Cerebral Perfusion Imaging in Acute Stroke. *Journal of vascular and interventional Radiology*, 15, S29-S46, 2004.
- [5] SÁNCHEZ CATASÚS, C.A., Métodos para el mejoramiento de la cuantificación relativa del flujo sanguíneo cerebral mediante tomografía por emisión de fotones (SPECT). Tesis de doctorado, 2002.
- [6] SÁNCHEZ CATASÚS C., y cols., Factores que afectan la cuantificación en SPECT. *Revista Española de Física Medica*, junio 2003.
- [7] KANNO, I., LASSEN, N.A., Two methods for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. *J. Comput. Assist. Tomogr.* (1981)5, 641.
- [8] TSUCHIDA, T., *et al.*, Quantification of regional cerebral blood flow with continuous infusion of technetium-99m-ethyl cysteinyl dimer. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 38, No. 11, 1997.
- [9] ODANO, I., *et al.*, Noninvasive quantification of cerebral blood flow using ^{99m}Tc-ECD and SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 40, No. 10, 1999.
- [10] HATAZAWA, J., *et al.*, Regional cerebral blood flow measurements with iodine-123-IMP autoradiography: normal values, reproducibility and sensitivity to hypoperfusion. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 38, No. 7, 1997.
- [11] MATSUDA, H., *et al.*, A quantitative approach to technetium 99 hexamethyl propylene amine oxime. *European Journal of Nuclear Medicine*, 19 (1992)195-200.
- [12] MATSUDA, H., *et al.*, Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *European Journal of Nuclear Medicine*, 20 (1993)391-401.
- [13] MATSUDA, H., *et al.*, A quantitative approach to technetium-99m-ethyl cysteinyl dimer: a comparison with technetium-99m-hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J. Nucl. Med.* 22, 1995.
- [14] MURASE, K. *et al.*, An alternative approach to estimation of the brain perfusion index for measurement of cerebral blood flow using technetium-99m compounds. *European Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 26, No. 10, 1999.
- [15] PATLAK, C. S. *et al.*, Graphical evaluation of blood to brain transfer constants from multiple time uptake data. *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism* (1983)3, 1.
- [16] DÍAZ MORENO, ROGELIO MANUEL, Cuantificación del Flujo Sanguíneo cerebral en unidades absolutas mediante tomografía por emisión de fotones (SPECT). Experiencias iniciales. Tesis presentada en opción al título de Licenciado en Física Nuclear. Instituto Superior de Ciencias y Tecnologías Nucleares, La Habana, 2003.
- [17] MURASE, K., *et al.*, Reproducibility of the brain perfusion index for measuring cerebral blood flow using technetium 99m compounds. *European Journal of Nuclear Medicine* (2001)28.
- [18] VAN LAERE, K., *et al.*, Variability Study of a non invasive approach to the absolute quantification of cerebral blood flow with Tc-99m-ECD using aortic activity as the arterial input estimate. *Nuclear Medicine communications* (1999)20.
- [19] TAKASAWA, M., *et al.*, Automatic determination of Brain Perfusion Index for measurement of cerebral blood flow using spectral analysis and HMPAO. *Eur. J. of Nucl. Med.* (2002)29.
- [20] TAKASAWA, M. *et al.*, Interobserver variability of cerebral blood flow measurements obtained using spectral analysis and technetium-99m labeled compounds. *Annals of Nuclear Medicine*, Vol. 17, No. 3, 2003.
- [21] VAN LAERE, K., *et al.*, Non-invasive methods for absolute cerebral blood flow measurement using ^{99m}Tc-ECD: a study in healthy volunteers. *European Journal of Nuclear Medicine*, Vol 28, No 7, July, 2001.
- [22] CUNNINGHAM, V.J., JONES, T., Spectral analysis of dynamic PET studies. *J. Cereb Blood Flow Metab* 13 (1993)15 – 23.
- [23] CATAFAU, A., Brain, SPECT in Clinical Practice. Part I: Perfusion. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 42 No. 2.
- [24] OGASAWARA, K., *et al.*, Cerebrovascular Reactivity to Acetazolamide and Outcome in Patients With Symptomatic Internal Carotid or Middle Cerebral Artery Occlusion. A Xenon-133 Single-Photon Emission Computed Tomography Study. *Stroke* (2002)33.
- [25] TAKEUCHI, R., *et al.*, Noninvasive quantitative measurements of regional cerebral blood flow using flow using technetium-99m-L,L-ECD SPECT activated with acetazolamide: quantification, analysis by equal-volume-split 99mTc-ECD consecutive SPECT method. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 1997 Oct (10), 2001.
- [26] NISHIZAWA, S. *et al.*, Regional dynamics of N-isopropyl-(123I)p- iodoamphetamine in human brain, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 30, Issue 2 (1989)150-156.
- [27] KENTARO INOUE, *et al.*, Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT: II. Quantification of ¹²³I-IMP studies with ARG method and effects of partial volume correction. *Annals of Nuclear Medicine*, Vol. 20, No. 2, 2006.

Recibido: 24 de febrero de 2006

Aceptado: 26 de abril de 2006