脳梗塞急性期血栓溶解療法における 拡散強調MRI画像の有用性

出口 一郎¹ 内野 晃² 根本 学³ 棚橋 紀夫¹

要旨 拡散強調MRI画像（DWI）は、急性期の虚血脳組織における水分子の拡散（ブラウン運動）の低下を検出することで急性期脳梗塞を分の単位で高信号域として描出することができ、急性期脳梗塞の診断に広く応用されている。更に脳梗塞急性期症例における血栓溶解療法の適応選択に、灌流画像とDWI所見を組み合わせたdiffusion-perfusion mismatch（DPM）や、臨床的重症度とDWI所見を組み合わせたclinical-diffusion mismatch（CDM）、MR angiography（MRA）での主幹動脈病変の有無とDWI所見を組み合わせたMRA-diffusion mismatch（MDM）など、DWIを応用した新しい概念が提唱され、急性期血栓溶解療法の患者選択における有用性についての検討も行われている。本稿では、脳梗塞急性期症例におけるDWIの有用性およびDWI所見を応用したDPM、CDM、MDMについて概説する。

（日救急医学会誌. 2012; 23: 1-11）

キーワード：diffusion-perfusion mismatch, clinical-diffusion mismatch, MRA-diffusion mismatch

はじめに

近年、脳梗塞急性期症例の診断、治療指針の決定に頭部magnetic resonance imaging（MRI）が重要な役割を果たすようになったことは異論がない。とくに拡散強調MRI画像（diffusion-weighted imaging: DWI）による急性期脳梗塞病変検出の鋭敏さは、単純CTよりも優れていることから、MR angiography（MRA）と共に脳梗塞急性期症例の治療指針の決定に有用である。更に脳梗塞急性期症例における血栓溶解療法の適応選択に、灌流画像とDWI所見を組み合わせたdiffusion-perfusion mismatch（DPM）や、臨床的重症度とDWI所見を組み合わせたclinical-

diffusion mismatch（CDM）、MRAでの主幹動脈病変の有無とDWI所見を組み合わせたMRA-diffusion mismatch（MDM）など、penumbra領域をターゲットとするDWIを応用した新しい概念が提唱され、急性期血栓溶解療法の患者選択における有用性についての検討も行われている。

本稿では、脳梗塞急性期症例におけるDWIの有用性およびDWI所見を応用したDPM、CDM、MDMについて著者らの報告も踏まえ概説する。

I . Diffusion-weighted imaging (DWI)

① 急性期脳梗塞におけるDWIの意義

標準的なMRI撮像法のT1強調画像、T2強調画像、FLAIR画像は、急性期脳虚血変化に対しては比較的感受度が低い^{1,2)}。一方、DWIは急性期の虚血脳組織における水分子の拡散能（ブラウン運動）の低下を検出することで、急性期脳梗塞を分の単位で高信号

Usefulness of diffusion-weighted MRI for thrombolytic therapy of acute cerebral infarction

¹ 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科

² 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科

³ 埼玉医科大学国際医療センター救命救急科

著者連絡先：〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1

原稿受理日：2011年8月24日（11-074）

域として描出することができる。更にDWIにより病変の大きさ、部位および発症からの時期を早期に識別することが可能とされる^{1,3-6)}。Leeら⁷⁾はDWIとMRAを用いることにより、発症早期から臨床病型の診断精度を上昇させることができると報告している。DWIでの早期虚血性病変の検出率は、感度88-100%、特異度95-100%と非常に高く^{1,8-10)}、とくに発症6時間以内では感度、特異度ともに100%であるとの報告もある¹¹⁾。またCTでの虚血性変化に比べ極めて読影者間の一致率が高く^{8,12)}、高信号域の判定は経験年数の少ない医師にも可能である^{8,13)}としている。ただしDWIは通常のCTスキャンでは描出の難しい比較的小さな皮質、皮質下および脳幹、小脳の病変を検出できるが、一方で持続時間の短い一過性脳虚血発作や発症早期の脳幹梗塞（とくに延髄梗塞）などは、画像の空間解像度の問題や虚血耐性の影響などによりDWIで検出されにくく、偽陰性となることが多いとの報告もある¹⁴⁻¹⁷⁾。

② DWI高信号の可逆性について

DWIでの高信号のほとんどが脳梗塞に移行することから、DWIの異常所見は不可逆性変化を来した組織を表すものと考えられていた^{18,19)}。しかし、その後の検討でDWIの高信号域は必ずしも不可逆性病変を示すものではなく、再開通により回復可能である可逆性病変も含まれるとする臨床報告がなされるようになった。Kidwellら²⁰⁾は、発症6時間以内の急性期虚血性脳梗塞に対し血栓溶解療法を行った7症例について検討し、DWIでの病巣体積が治療前は平均23cm³であったが、治療後（2.5～9.5時間）には平均10cm³にまで減少し、迅速な血流再開によってDWIの高信号域には可逆性病変も含まれると報告した。Shaeferら²¹⁾は急性期虚血性脳卒中に対し血栓溶解療法（動注療法）を行った16例のうち3例（19%）にDWIの高信号の一部が正常化したと報告した。Ezakiら²²⁾は、中大脳動脈（M2 segment）閉塞症例で、初回のDWIで広範囲に高信号域が認められたが、血栓溶解療法は施行せずヘパリ

ン治療により再開通を来した結果、一部を除きほとんどの領域の高信号域が消失した63歳男性例を報告している。またDWIの定量的解析方法として、見かけ上の拡散係数（apparent diffusion coefficient: ADC）を画像化したADC画像がある。Fiehlerら²³⁾は、発症6時間以内（平均2.8時間）の急性期虚血性脳卒中患者68例を検討し、血栓溶解療法後14例（19.7%）でADC値が正常化し、とくに発症3時間以内の症例では35.5%にADC値の正常化が認められたと報告した。彼らは再灌流後のADC値の正常化は主に中大脳動脈（M2 segment）閉塞で再開通した症例に多く、基底核や白質でみられるとしている。Oppenheimら²⁴⁾は、発症6時間以内でDPMを認め、血栓溶解療法を施行しなかった48例を検討し、可逆性の閾値としてADC値 $0.748 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 以上、またはADC値が対側の91%以上であったとしている。Schaeferら²¹⁾も、可逆性の閾値がADC値 $0.731 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 以上、ADC値が対側の92%以上と報告している。したがってDWI病変の可逆性はADC値が参考になると考えられる。ただしADC値は機種により数%から10%前後程度の誤差があるため、絶対値よりも相対値として用いるのが望ましいとの意見もある²⁵⁾。

③ DWI-ASPECTSについて

Barberら²⁶⁾はCTでの早期虚血性変化を半定量的に評価する方法としてAlberta Stroke Program Early CT Score（ASPECT）という評価法を提唱した（Fig. 1a）。この方法は中大脳動脈領域を10の領域に分け、それぞれの領域で早期虚血性変化の有無をポイント化して評価する方法で（Fig. 1b）、ASPECTSによる早期虚血性変化の評価は従来の1/3MCAルール〔中大脳動脈領域（middle cerebral artery: MCA）1/3以上の早期虚血性変化を血栓溶解療法の治療適応外とする判定法〕と比べ、簡便かつ信頼性が高いとする報告がある²⁶⁻²⁸⁾。一方、広範な早期虚血性変化では1/3MCAルールに比べASPECTSの方が読影者間のばらつきが大きいとする報告²⁹⁾もある。また急性期血栓溶解療法におけるDWIの初期虚血病変の範

a | b | c

Fig. 1. Methods for evaluating ASPECTS and DWI-ASPECTS (10-point and 11-point methods).

a: Axial section through the lentiform nucleus and thalamus (a: upper image) and cross-section about 2 cm higher, where the lentiform nucleus can no longer be seen (a: lower image). In these two slices, the area around the middle cerebral artery (MCA) is categorized into 10 regions [C: caudate, L: lentiform, IC: internal capsule, I: insular ribbon, M1: anterior MCA cortex, M2: MCA cortex lateral to insular ribbon, M3: posterior MCA cortex. M4, M5, and M6 are anterior, lateral and posterior MCA territories immediately superior to M1, M2 and M3, rostral to the basal ganglia]. The extent of early ischemic changes in each region is assessed using a point system. Normal CT findings are assigned a score of 10 points, while the presence of early ischemic changes throughout is given a score of 0 points. ASIST-Japan recommends using an 11-point method, which includes W (white matter).

b: Early ischemic changes are seen in I, M1, M2, M4, and M5 on CT, and thus ASPECTS becomes 5 points.

c: High signals are seen in I, M1, M2, M3, M4, M5, and M6 on MRI and DWI, and thus DWI-ASPECTS becomes 3 points by the 10-point method and 4 points by the 11-point method.

See Reference No.26 and 31.

囲判定には1/3MCAルールが用いられているが、具体的な判定基準が明確ではなく、臨床の間では判定医の主観に任されている。そこでBarberら³⁰⁾により、CTでのASPECTSをDWIに応用し半定量的に評価したDWI-ASPECTS（10点法）が提唱された。ただしASPECTSはCTのための基準であり、両者のASPECTS評価を行うと、DWIはCTより約0.5点低くな

るとされる³⁰⁾。それを踏まえ近年、ASPECTSの10領域にCTで検出できない白質の虚血病巣（大脳白質）を加えた11領域（11点法）（Fig. 1c）がASIST-Japan³¹⁾より提唱されている。

④ 急性期血栓溶解療法におけるDWIの有用性

DWIを用いた血栓溶解療法適応基準に関するエビ

Fig. 2-1. Definition of diffusion-perfusion mismatch (DPM).

1. Ischemic center (core)(= infarct)

ADC decreased, DWI high signal, and markedly decreased cerebral blood volume (CBV) and cerebral blood flow (CBF)

2. Abnormal perfusion area

Area with prolonged time-to-peak (TTP), area with prolonged mean transit time (MTT), slight decrease following CBV increase, slight decrease in CBF

DPM: 2.-1. (ASIST-Japan Guideline recommends MTT-DWI)

Cited from Reference No.31; partially revised.

デンスは現時点では確立されておらず，急性期血栓溶解療法施行においては，DWIで高信号域が広範囲(>1/3 MCA)に認められる場合は，再開通により重篤な合併症を来す危険性が高く，原則的には血栓溶解療法の適応とはならない³²⁾。またCTではMCA領域の1/3を超える早期虚血性変化での一致率が低く，血栓溶解療法を行う際には限界があり，DWIを使う方がよいとされる³³⁾。著者らも tissue plasminogen activator (t-PA) 静注療法選択における1/3 MCAルールを用いたCT基準群とMRI基準群との比較を行った。その結果，MRI基準群はCT基準群に比べ対象患者が軽症化〔NIHSS score 中央値：MRI基準群11(5-23)，CT基準群19(7-24)〕したことで良好な転帰が得られ，症候性頭蓋内出血の発現頻度も減少した³⁴⁾。

急性期血栓溶解療法におけるDWI-ASPECTS(10点法)を用いた検討としては，Kimuraら³⁵⁾は発症3時間以内でt-PA静注療法前のDWI-ASPECTS5点以下の症例は，6点以上の症例に比し転帰が不良であり，5点以下の症例はt-PA静注療法の効果は低いとしている，Nakashimaら³⁶⁾はDWI-ASPECTS6点以下

の症例は転帰が不良であったとしている，Nezuら³⁷⁾はDWI-ASPECTS7点以上が良好な転帰と，DWI-ASPECT5点以下が症候性頭蓋内出血と，DWI-ASPECTS4点以下が死亡とそれぞれ関連したとしている，Singerら³⁸⁾は発症6時間以内の脳梗塞患者で，経静脈もしくは経動脈的にt-PA静注療法を行った結果，DWI-ASPECTSが低いほど症候性頭蓋内出血の合併頻度が多くなり，DWI-ASPECTSは症候性頭蓋内出血を予測する独立した因子であると報告している。またt-PA静注療法の適応判定にDWI-ASPECTS(11点法)を用いた検討として，祢津ら³⁹⁾はDWI-ASPECTS7点以上は転帰良好に関連する独立した因子であると報告している。

II . Diffusion-perfusion mismatch (DPM) について

脳虚血超急性期には，不可逆的な変化に陥った中心領域(ischemic core)とその周囲に広がる軽度の虚血領域がある。penumbraとはischemic core周囲にある再灌流を行うことにより可逆的な変化を示す虚血

Fig. 2-2. Diffusion-perfusion mismatch (DPM).

Head MRI and DWI (a: 80 min after onset): High signal from the left basal ganglia to the corona radiata and, on MRA, M1 obstructive findings (arrows) for the left middle cerebral artery are seen. CT Perfusion (after 105 min) [b: cerebral blood volume (CBV); c: mean transit time (MTT); d: cerebral blood flow (CBF)]: Prolongation of MTT and slight decrease in CBF are seen in the left middle cerebral artery, and DPM is seen compared with DWI.

領域をいう。急性期血栓溶解療法の施行においては、penumbra領域が存在するか否かが重要である^{32,40,41)}。このpenumbra領域の存在を予測する一つの指標として灌流画像での異常域とDWIの高信号域との差を表すDPMが用いられている⁴²⁻⁴⁶⁾ (Fig. 2)。つまりDPM領域が広いほど急性期血行再建術のよい適応になると考えられている⁴⁷⁻⁵⁴⁾。このDPMの概念を用いて、発症3時間以降の急性期脳梗塞症例に対して血栓溶解療法の有効性を検討した比較的大規模な研究が報告されている (Table 1)。DEFUSE studyでは、DPM陽性群は早期再灌流により良好な転帰が得られ、発

症3-6時間のt-PA静注療法による早期再灌流後の転帰をDPMで予測することが可能であることが示された⁵⁵⁾。EPITHET studyでは、DPM陽性群でのアルテプラゼ静注療法はプラセボと比較して有意ではないものの梗塞巣拡大の抑制に関連があったとしている⁵⁶⁾。DIAS studyでは、DPMの存在を症例選択基準に組み入れ、発症3-9時間以内の急性期脳梗塞患者において、デスモテプラゼの安全性および有効性が示された⁵⁷⁾。DIASと同じDPM症例選択基準で行われたDEDAS studyでも、先行研究DIAS⁵⁴⁾で示された安全性と有効性が裏づけられた⁵⁸⁾。しかし、その後

Table 1. Large-scale clinical studies that used diffusion-perfusion mismatch (DPM).

Study name	Number of subjects NIHSS score Age (y)	Time from onset (h)	Drug	Definition of DPM	Findings
DEFUSE ⁵⁵⁾	74 ≥6 ≥18	3-6	A 0.9mg/kg	PWI lesion (T max map c2 sec) / DWI lesion ≥1.2, and PWI lesion-DWI lesion ≥10ml	In DPM cases, early reperfusion inhibited infarct expansion and brought about significant improvement in the clinical symptoms.
EPITHET ⁵⁶⁾	101 ≥5 ≥18	3-6	A 0.9mg/kg P	The same as DEFUSE.	In DPM cases, Group A showed inhibition of infarct expansion compared with Group P.
DIAS ⁵⁷⁾	102 4-20 18-85	3-9	D Part 1 (mg): 25, 37.5, 50 Part 2 (μg/kg): 62.5, 90, 125 P	PWI lesion (MTT) / DWI lesion ≥1.2 (visual evaluation)	Group D (125μg/kg) showed significant improvement in the clinical outcome compared with Group P.
DEDAS ⁵⁸⁾	37 4-20 18-85	3-9	D 90, 125μg/kg P	The same as DIAS.	Group D (125μg/kg) showed significant improvement in the clinical outcome compared with Group P.
DIAS-2 ⁵⁹⁾	186 4-24 18-85	3-9	D 90, 125μg/kg P	PWI lesion (MTT) / DWI lesion ≥1.2 or MTT / CBV ≥1.2 in CT perfusion (judged at each institution)	Group D (90μg/kg, 125μg/kg) did not show significant clinical improvement compared with Group P, but the percentage of symptomatic intracranial hemorrhage was increased.

A: Alteplase, D: Desmoteplase, P: Placebo

NIHSS score: National Institutes of Health Stroke Scale score, PWI: perfusion-weighted imaging, DWI: diffusion-weighted imaging, MTT: mean transit time, CBV: cerebral blood volume

行われた第Ⅲ相試験である DIAS-2 study では、DPM 症例に対するデスモテプラーゼ静注療法の有効性は示されなかった⁵⁹⁾。

この原因としては、DPM が放射線学的に標準化されていないこと、血管閉塞を有する患者が少なかったこと、placebo 群に軽症例が多かったことなどが挙げられている。

現時点では perfusion weighted imaging (PWI) の評価方法が標準化されておらず、灌流異常域をどのパラメータを用いて評価すべきか、使用する装置、ソフトウェアおよび画像解析方法も施設間で統一されていない。

Ⅲ. Clinical-diffusion mismatch (CDM), MRA-diffusion mismatch (MDM) について

灌流画像を用いずに penumbra 領域の有無を予測しようとする新しい評価法として、Davalos ら⁶⁰⁾ が提唱した臨床症状と DWI 所見での病巣体積との乖離を意味する CDM や、Lansberg ら⁶¹⁾ が提唱した DWI 所見での病巣体積と主幹動脈病変との乖離を意味する MDM がある。急性期血栓溶解療法に対する CDM, MDM の有用性に関しては、著者らの論文を含め多くの報告がある。

Table 2 に CDM についての報告のまとめを示す。CDM に関しては、発症後の時間によりその有用性

Table 2. Reports regarding clinical-diffusion mismatch (CDM).

	Number of subjects	Time from onset (h)	Treatment	Definition of CDM	Findings
Davalos, et al. ⁶⁰⁾	166	<12	t-PA (32) Desmoteplase/ placebo (5) Abciximab (1)	NIHSS score ≥ 8 and DWI ≤ 25 ml	The CDM (+) group showed exacerbation of the neurological findings and expansion of the infarct compared with the CDM (-) group.
Prosser, et al. ⁶¹⁾	79	≤ 24		NIHSS score ≥ 8 and DWI ≤ 25 ml	CDM (+) cases within 6 h after onset, DPM was detected with 53% sensitivity and 93% specificity.
Ebinger, et al. ⁶²⁾ (EPITHET substudy)	100	3-6	t-PA	NIHSS score ≥ 8 and DWI ≤ 25 ml	The presence/absence of CDM was not related to infarct expansion or the clinical course after intravenous t-PA therapy.
Lansberg, et al. ⁶³⁾ (DEFUSE substudy)	68	3-6	t-PA	NIHSS score ≥ 8 and DWI ≤ 25 ml	The presence/absence of DPM was related to improvement in the clinical findings following recanalization, but the presence/absence of CDM was not.
Tei, et al. ⁶⁴⁾	132	≤ 24		NIHSS score ≥ 8 and DWI-ASPECTS ≥ 8	The CDM (+) group showed exacerbation of the neurological findings and expansion of the infarct compared with the CDM (-) group.
Terasawa, et al. ⁶⁶⁾	71	≤ 3	t-PA	NIHSS score ≥ 8 and DWI-ASPECTS ≥ 7	The CDM (+) group showed improved neurological findings and a significantly better outcome after intravenous t-PA therapy compared with the CDM (-) group.
Deguchi, et al. ⁶⁵⁾	85	≤ 3	t-PA	NIHSS score ≥ 8 and DWI-ASPECTS ≥ 8	The CDM (+) group showed a significantly better outcome after intravenous t-PA therapy compared with the CDM (-) group.

NIHSS score: National Institutes of Health Stroke Scale score, DWI: diffusion-weighted imaging, DWI-ASPECTS: DWI-alberta stroke program early CT score, CDM: clinical-diffusion mismatch, t-PA: tissue plasminogen activator

は異なり、3時間以後の症例ではt-PA静注療法後の臨床所見の改善との関連はみられないが、3時間以内の症例では転帰が良好である可能性が示された。ただし、DWIでの病巣の表示方法が、発症3時間以内と以後の報告では異なっており、CDMの定義を含め、今後検討すべき課題である。

Table 3にMDMについての報告のまとめを示す。MDMに関しては、発症3時間以内のみならず3時間以降の症例でもt-PA静注療法により臨床症状が改善する可能性が示され、MDMの有無が急性期血栓溶解療法後の予後の判定に有用である可能性が示唆された。ただし、MDMに関しては報告が少なく、今後、更なる検討が必要である。

おわりに

急性期脳梗塞患者における血栓溶解療法に対するDWIの意義について概説した。急性期血栓溶解療法において、有効かつ出血性合併症の少ない症例を選択するためには、MRIの施行は、もはや必須であるといっても過言ではない。しかしDWIを用いた症例選択が、急性期血栓溶解療法の治療成績を上げることがを証明した研究はなく、現時点ではエビデンスを確立するにはいたっていない。今後、MRIの標準化が進むことにより更なる臨床的検討がなされ、DPM, CDM, MDMを用いた急性期血栓溶解療法患者選択が確立され、ひとりでも多くの急性期脳梗

Table 3. Reports regarding MRA-diffusion mismatch (MDM).

	Number of subjects	Time from onset (h)	Treatment	Definition of MDM	Findings
Lansberg, et al. ⁶⁷⁾ (DEFUSE substudy)	62	3-6	t-PA	(1) Lesion volume of <25ml with obstruction of proximal blood vessels (internal carotid artery and M1 segment of middle cerebral artery). (2) Lesion volume of <15ml with stenosis of proximal vessels or abnormal findings of distal blood vessels.	The MDM (+) group showed better clinical results due to early recanalization compared with the MDM (-) group.
Deguchi, et al. ⁶⁸⁾	127	≤ 3	t-PA	MRA shows a main artery lesion and DWI-ASPECTS ≥ 6. ※ Main artery lesion: Obstruction of the internal carotid artery and obstruction and severe stenosis of middle cerebral artery (M1 and M2 segment) (≥ 50%).	The MDM (+) group showed a significantly better outcome following intravenous t-PA therapy compared with the MDM (-) group.
Deguchi, et al. ⁶⁹⁾	14	3-8	neuroendovascular therapy	MRA shows a main artery lesion and DWI-ASPECTS ≥ 6. ※ Main artery lesion: Obstruction of the internal carotid artery and middle cerebral artery (M1 and M2 segment).	The MDM (+) group showed a better outcome following intravascular therapy compared with the MDM (-) group.

DWI: diffusion-weighted imaging, DWI-ASPECTS: DWI-alberta stroke program early CT score

塞患者の予後向上に寄与することを期待したい。

文 献

- Adams HA, del Zoppo G, Alberts MJ, et al: Guideline for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology, Conucil, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007; 38: 1655-711.
- Mohr JP, Biller J, Hilal SK, et al: Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke*. 1995; 26: 807-12.
- Latsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, et al: Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol*. 1997; 41: 574-80.
- Yoneda Y, Tokui K, Hanihara T, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: detection of ischemic injury 39 minutes after onset in a stroke patient. *Ann Neurol*. 1999; 45: 794-7.
- Warach S, Gaa J, Siewert B, et al: Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1995; 37: 231-41.
- Warach S, Chien D, Li W, et al: Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*. 1992; 42: 1717-23.
- Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, et al: Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke*. 2000; 31: 1081-9.
- Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, et al: CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 2206-10.
- Urbach H, Flacke S, Keller E, et al: Detectability and detection rate of acute cerebral hemisphere infarcts on CT and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2000; 42: 722-7.
- Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, et al: CT and Conventional and Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*. 2002; 224: 353-60.
- Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al: Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. 1999; 210: 155-62.
- Saur D, Kucinski T, Grzyska U, et al: Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 878-85.
- Etgen T, Graf von Einsiedel H, Rottinger M, et al: Detection of acute brainstem infarction by using DWI/MRI. *Eur Neurol*. 2004; 52: 145-50.
- Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, et al: False-negative

- diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1434-40.
- 15) Lovblad KO, Laubach HJ, Baird AE, et al: Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998; 19: 1061-6.
 - 16) Toi H, Uno M, Harada M, et al: Diagnosis of acute brain-stem infarction using diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology.* 2003; 43: 352-6.
 - 17) Fukuoka T, Takeda H, Dembo T, et al: Clinical review of 37 patients with medullary infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* (DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.01.008)
 - 18) Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzales RG, et al: Hyperacute stroke: evaluation with combined diffusion-weighted and hemodynamically weighted echoplanar MR imaging. *Radiology.* 1996; 199: 391-401.
 - 19) Marks MP, de Crespingy A, Lentz D, et al: Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion weighted MR imaging. *Radiology.* 1996; 199: 403-8.
 - 20) Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al: Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 2000; 47: 462-9.
 - 21) Schaefer PW, Hassankhani A, Putman C, et al: Characterization and evolution of diffusion MR imaging abnormalities in stroke patients undergoing intra-arterial thrombolysis. *AJNR Am Neuroradiol.* 2004; 25: 951-7.
 - 22) Ezaki Y, Nakashima K, Kameda K, et al: Reversible widespread ischemia after early reperfusion detected by initial diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Radiat Med.* 2007; 25: 553-7.
 - 23) Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, et al: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke.* 2004; 35: 514-9.
 - 24) Oppenheim C, Grandin C, Samson Y, et al: Is there apparent diffusion coefficient threshold in predicting tissue viability in hyperacute stroke? *Stroke.* 2001; 32: 2486-91.
 - 25) Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, et al: Variability in absolute apparent diffusion coefficient values across different platforms may be substantial: a multivendor, multi-institutional comparison study. *Radiology.* 2008; 249: 624-30.
 - 26) Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score.* *Lancet.* 2000; 356: 1670-4.
 - 27) Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al: Use of the alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 1534-42.
 - 28) Coutts SB, Demchuk AM, Barber PA, et al: Interobserver variation of ASPECTS in real time. *Stroke.* 2004; 35: e103-5.
 - 29) Mak HKF, Yau KKW, Khong PL, et al: Hypodensity of > 1/3 middle cerebral artery territory versus Alberta stroke programme early CT score (ASPECTS) comparison of two methods of quantitative evaluation of early CT changes in hyperacute ischemic stroke in the community setting. *Stroke.* 2003; 34: 1194-6.
 - 30) Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, et al: Imaging of the brain in acute ischemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 75: 1426-30.
 - 31) ASIST-Japan, Acute Stroke Imaging Standardization Group (<http://asist.umin.jp>)
 - 32) Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W: Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke.* 2003; 34: 575-83.
 - 33) Fiebach J, Jansen O, Schellinger P, et al: Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. *Neuroradiology.* 2001; 43: 628-32.
 - 34) 出口一郎, 武田英孝, 古屋大典, 他: 脳梗塞超急性期rt-PA静注療法 of 患者選択における頭部CTとMRIの相違について - 予後および頭蓋内出血の面からの比較検討. *脳卒中.* 2010; 32: 34-40.
 - 35) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al: Large ischemic lesions on diffusion-weighted imaging done before intravenous tissue plasminogen activator thrombolysis predicts a poor outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2008; 39: 2388-91.
 - 36) Nakashima T, Toyoda K, Koga M, et al: Arterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2009; 4: 425-31.
 - 37) Nezu T, Koga M, Kimura K, et al: Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology.* 2010; 75: 555-61.
 - 38) Singer OC, Kurre W, Humpich MC, et al: Risk assessment of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis using DWI-ASPECTS. *Stroke.* 2009; 40: 2743-48.
 - 39) 祢津智久, 古賀正利, 永沼雅基, 他: ASPECTS-DWIにおける領域別早期虚血性変化とrt-PA静注療法後の脳梗塞患者の転帰. *脳卒中.* 2009; 31: 366-73.
 - 40) Astrup J, Siesjö BK, Symon L, et al: Threshold in cerebral ischemic-the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981; 12: 723-5.
 - 41) Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al: Diffusion-and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in Stroke. *Ann Neurol.* 2002; 51: 28-37.
 - 42) Schlaug G, Benfield A, Baird AE, et al: The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology.* 1999; 53: 1528-37.
 - 43) Kidwell CS, Alger JR, Saver JL, et al: Evolving paradigms in neuroimaging of the ischemic penumbra. *Stroke.* 2004; 35: 2662-5.
 - 44) Butcher K, Parsons M, Baird T, et al: Perfusion thresholds in acute ischemic stroke thrombolysis. *Stroke.* 2003; 34: 2159-64.
 - 45) Ueda T, Yuh WT, Maley JE, et al: Outcome of acute ischemic

- lesions evaluated by diffusion and perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20: 983-9.
- 46) Ueda T, Yuh WT, Taoka T, et al: Clinical application of perfusion and diffusion MR imaging in acute ischemic stroke. *JMRI.* 1999; 10: 305-9.
- 47) Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, et al: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows an analysis of 1210 patients. *Stroke.* 2007; 38: 2640-5.
- 48) Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, et al: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 661-7.
- 49) Hjort N, Butcher K, Davis SM, et al: Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarction. *Stroke.* 2005; 36: 388-97.
- 50) Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al: Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATRAN-TIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke.* 2006; 37: 852-8.
- 51) Sunshine JL, Bambakidis N, Tarr RW, et al: Benefits of perfusion MR imaging relative to diffusion MR imaging in the diagnosis and treatment of hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 915-21.
- 52) Shin LC, Saver JL, Alger JR, et al: Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue. *Stroke.* 2003; 34: 1425-30.
- 53) Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, et al: Baseline magnetic resonance imaging parameters and stroke outcome in patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2003; 34: 458-63.
- 54) Chalela JA, Kang DW, Luby M, et al: Early magnetic resonance imaging findings in patients receiving tissue plasminogen activator predict outcome: insights into the pathophysiology of acute stroke in the thrombolysis era. *Ann Neurol.* 2004; 55: 105-12.
- 55) Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Ann Neurol.* 2006; 60: 508-17.
- 56) Davis SM, Donna GA, Parsons MW, et al: Effects of alteplase beyond 3h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET): a placebo-controlled randomized trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 299-309.
- 57) Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al: The Desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke.* 2005; 36: 66-73.
- 58) Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al: Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke.* 2006; 37: 1227-31.
- 59) Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al: Intravenous desmoteplase in patients with acute ischemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 141-50.
- 60) Davalos A, Blanco M, Pedraza S, et al: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology.* 2004; 62: 2187-92.
- 61) Prosser J, Butcher K, Allport L, et al: Clinical-diffusion mismatch predicts the putative penumbra with high specificity. *Stroke.* 2005; 36: 1700-4.
- 62) Ebinger M, Iwanaga T, Prosser JF, et al: Clinical-diffusion mismatch and benefit from thrombolysis 3 to 6 hours after acute stroke. *Stroke.* 2009; 40: 2572-4.
- 63) Lansberg MG, Thijs VN, Hamilton S, et al: Evaluation of the clinical-diffusion and perfusion-diffusion mismatch models in DEFUSE. *Stroke.* 2007; 38: 1826-30.
- 64) Tei H, Uchiyama S, Usui T: Clinical-diffusion mismatch defined by NIHSS and ASPECTS in non-lacunar anterior circulation infarction. *J Neurol.* 2007; 254: 340-6.
- 65) Deguchi I, Takeda H, Furuya D, et al: Significance of clinical-diffusion mismatch in hyperacute cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011; 20: 62-7.
- 66) Terasawa Y, Kimura K, Iguchi Y, et al: Could clinical diffusion-mismatch determined using DWI ASPECTS predict neurological improvement after thrombolysis before 3h after acute stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81: 864-8.
- 67) Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, et al: The MRA-DWI mismatch Identifies patients with stroke who are likely to benefit from reperfusion. *Stroke.* 2008; 39: 2491-6.
- 68) Deguchi I, Takeda H, Furuya D, et al: Significance of magnetic resonance angiography-diffusion weighted imaging mismatch in hyperacute cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis (DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2010.03.019)*
- 69) Deguchi I, Dembo T, Fukuoka T, et al: Usefulness of MRA-DWI mismatch in neuroendovascular therapy for acute cerebral infarction. *Eur J neurol*, 2011 (DOI: 10.1111/j. 1468-1331.2011.03444)

ABSTRACT

Usefulness of diffusion-weighted MRI for thrombolytic therapy of acute cerebral infarction

Ichiro Deguchi¹, Akira Uchino², Manabu Nemoto³, Norio Tanahashi¹

¹ *Department of Neurology and Cerebrovascular Medicine, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University*

² *Department of Diagnostic Radiology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University*

³ *Department of Emergency Medicine, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University*

Since diffusion-weighted MRI (DWI) is able to detect a decrease in the diffusion of water molecules (Brownian motion) in ischemic brain tissue during the acute stage of cerebral infarction, it is able to depict acute-stage cerebral infarction as a high-intensity area within minutes. Thus, DWI is widely used to diagnose acute-stage cerebral infarction. Moreover, for selection of thrombolytic therapy for patients with acute-stage cerebral infarction, various new concepts employing DWI have been proposed. They include diffusion-perfusion mismatch (DPM), which combines perfusion images and DWI findings, clinical-diffusion mismatch (CDM), which combines the clinical severity and DWI findings, MRA-diffusion mismatch (MDM), which combines the MR angiography (MRA) findings for the presence or absence of main artery lesions and DWI findings, among others. The usefulness of DWI for selection of patients for acute-stage thrombolytic therapy has also been investigated. An overview of the usefulness of DWI, as well as DPM and MDM, which apply DWI findings, in acute-stage cerebral infarction patients is presented.

(JJAAM. 2012; 23: 1-11)

Keywords: diffusion-perfusion mismatch, clinical-diffusion mismatch, MRA-diffusion mismatch

Received on August 24, 2011 (11-074)