

Figure 2. Brain magnetic resonance (MR) images on day 2. **A** through **C**, Diffusion-weighted MR imaging studies demonstrating fresh and scattered infarcts in the right middle and posterior cerebral artery areas (arrows). **D**, MR angiography demonstrating poor visualization of the right internal carotid, middle cerebral (arrowhead), and posterior cerebral arteries.

innominate artery, indicating the existence of the reversible innominate dissection that had caused pulselessness at the time of the initial examination. At hospital discharge on day 49, the patient still had severe hemiplegia. He did not develop recurrent stroke.

A frontal thrust of Kendo can cause cervical artery dissection and stroke,¹ although it has rarely been reported.² The strength of this report is that dynamic changes in the morphology of the dissected CCA were clarified through the use of both ultrasonography and CT angiography examinations.

Sources of Funding

The present study was supported by the Intramural Research Fund (23-6-4) for Cardiovascular Diseases of the National Cerebral and Cardiovascular Center, and the Grants-in-Aid (H23-Junkanki-Ippan-010) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

Disclosures

None.

References

1. Krings T, Geibprasert S, Lasjaunias PL. Cerebrovascular trauma. *Eur Radiol.* 2008;18:1531–1545.
2. Sakai H, Kaneko D, Yuki K, Nakamura N. Carotid dissecting aneurysm due to blunt rubbing injury of Kendo protector [in Japanese]. *No Shinkei Geka.* 1986;14:91–94.

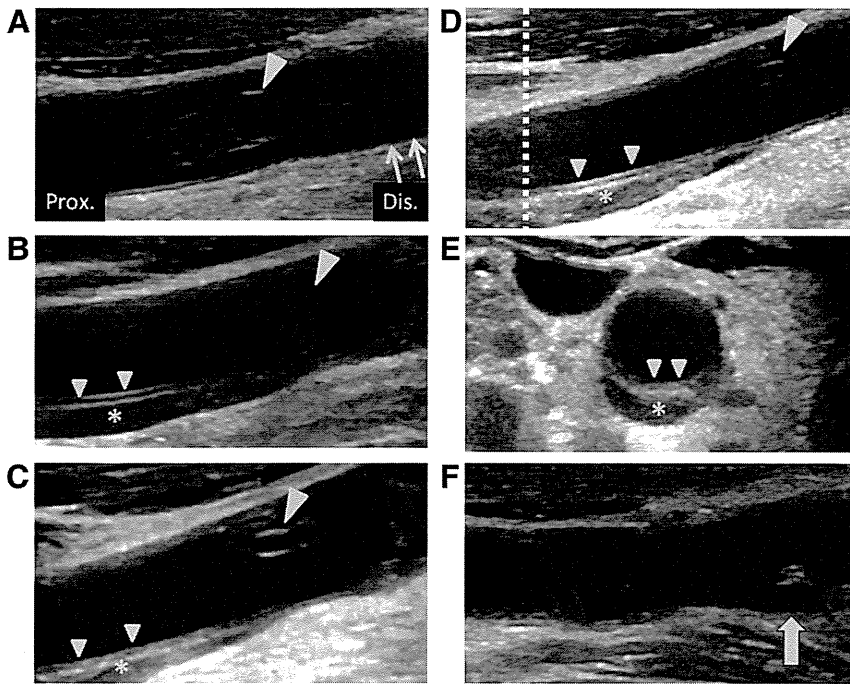


Figure 3. Changes in a B-mode image of the right common carotid artery (CCA). **A**, On day 2, the distal CCA is occluded with a thrombosed false lumen (arrows). A mobile thrombus is identified proximal (Prox.) to the occlusion site (arrowhead). **B** through **E**, Longitudinal (**B–D**) and axial (**E**) B-mode images on day 4 at 10 AM (**B**), 7 PM (**C**), and 9 PM (**D** and **E**). **E**, Axial image of a dotted line on **D**. The distal (Dis.) CCA is recanalized. The mobile thrombus gradually changes in shape (arrowhead). An intimal flap (small arrowhead) and a thrombosed false lumen (asterisk) are seen at the proximal CCA. **F**, On day 48, the mobile thrombus and the thrombosed false lumen disappear completely. Aneurysmal formation is seen (filled arrow).

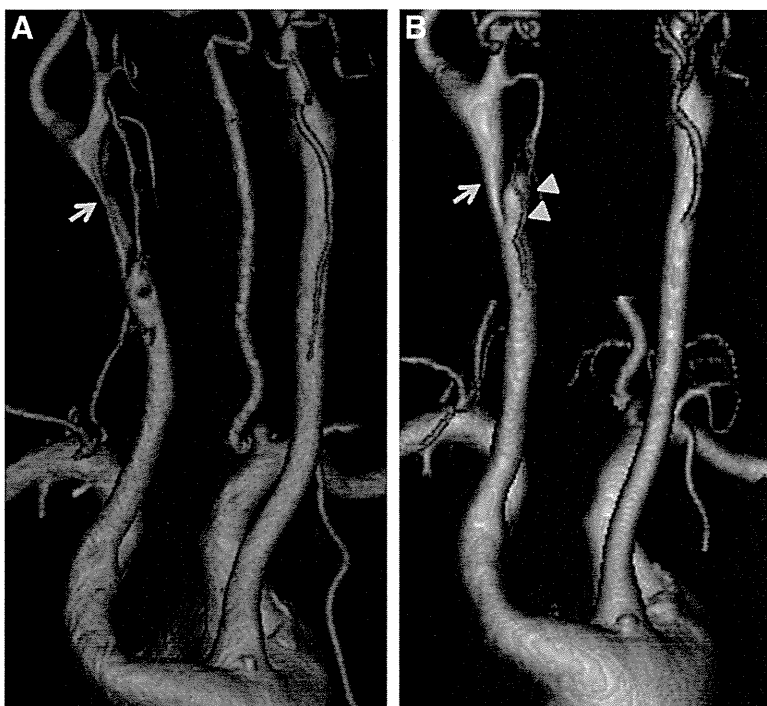
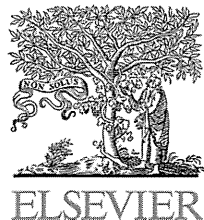


Figure 4. Cervical computed tomography angiography. **A**, On day 4, the right distal common carotid artery (CCA) is stenotic (arrow). **B**, On day 23, the stenotic CCA becomes wider (arrow), and aneurysmal formation is evident (arrowhead).



Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/permed

Perspectives in Medicine

Evaluation of very early recanalization after tPA administration monitoring by transcranial color-coded sonography

Hidetaka Mitsumura^{a,*}, Makiko Yogo^a, Renpei Sengoku^a, Hiroshi Furuhashi^b, Soichiro Mochio^a

^a The Jikei University School of Medicine, Department of Neurology, 3-25-8, Nishi Shimbashi, Minato-ku, Tokyo 1058461, Japan

^b The Jikei University School of Medicine, ME Laboratory, Japan

KEYWORDS

Transcranial ultrasound;
Acute ischemic stroke;
Recanalization;
Tissue plasminogen activator;
Magnetic resonance angiography

Summary

Background/aims: Cerebrovascular ultrasonography was useful clinically for evaluating cerebral hemodynamics rapidly and in real-time for patients with acute ischemic stroke. We analyzed if the patients had early recanalization or not using transcranial color-coded sonography (TCCS) in order to evaluate the usefulness of real-time monitoring in systemic thrombolysis.

Methods: Subjects were patients who had acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator (tPA) within 3 h from onset. We evaluated occlusion of intracranial arteries from transtemporal or suboccipital window by TC-CFI with Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) flow-grading system and monitored residual flow in real-time every 15 min until 120 min after the t-PA bolus.

Results: We could monitor residual flow in 5 patients who had good echo windows (4 male, mean age; 60.8 ± 6.4 years). Two patients had proximal occlusion of the middle cerebral artery (MCA), one patient had distal occlusion of MCA, one patient had M2 occlusion and one patient had distal occlusion of unilateral vertebral artery. Four patients had early complete recanalization within 60 min after the t-PA bolus (two patients were 60 min and other two patients were 30 min), however, occlusion persisted during 120 min monitoring in one patient with proximal occlusion of MCA. NIH Stroke Scale of two patients with very early recanalization was 0 at the end of the treatment. There was no symptomatic and asymptomatic intracranial hemorrhage in 4 patients except for the patients without recanalization.

Conclusions: It is anticipated that real-time ultrasound monitoring is useful for evaluating a very early thrombolytic effect of tPA connected with early clinical recovery.

© 2012 Elsevier GmbH. All rights reserved.

Introduction

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke trial of recombinant tissue plasminogen activator

(tPA) showed that intravenous thrombolysis with acute ischemic stroke within 3 from onset had favorable clinical recovery compared with placebo-treated patients [1]. However, a thrombolytic effect was not evaluated with monitoring of occlusion artery in this study. Cerebrovascular ultrasonography was useful clinically for evaluating cerebral hemodynamics rapidly and in real-time for the patients with acute ischemic stroke compared with magnetic resonance

* Corresponding author.

E-mail address: hmitsumura@mac.com (H. Mitsumura).

angiography (MRA). The timing and speed of recanalization after (tPA) therapy monitoring by transcranial Doppler (TCD) correlates with clinical recovery [2,3]. These real-time flow informations are useful in developing next therapies and in selection for interventional treatment.

The aim of this study was to analyze if the patients had early recanalization or not using transcranial color-coded sonography (TCCS) in order to evaluate the usefulness of real-time monitoring in systemic thrombolysis.

Material and methods

Consecutive patients who had acute ischemic stroke with intravenous tPA within 3 h from onset between April 2010 and January 2011 were included in this study. tPA was administered in a dose of 0.6 mg/kg (10% bolus, 90% continuous infusion during 1 h) according to Japanese standard protocol [4]. The patients with insufficient acoustic window were excluded.

An experienced neuro-sonographer performed all TCCS studies using a EUB-7500 or 8500 with a 2 MHz sector transducer (S50A, HITACHI Medical Corporation, Japan). We evaluated occlusion of intracranial arteries from transtemporal or suboccipital window by TCCS with Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) flow-grading system [5] and monitored residual flow in real-time every 15 min until 120 min after the t-PA bolus. An insonation time with TCCS was not longer than 5 min in each examination. No head frame was used during insonation. Complete recanalization was defined as TIBI 0–3 to 5, and partial recanalization was defined as TIBI 0–2 to 3.

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores were obtained before tPA treatment, every 15 min until 1 h and every 30 min after 1 h by a neurologist. Dramatic clinical recovery was defined as a decrease in the total NIHSS score to <3 at the end of tPA infusion.

All patients had magnetic resonance imaging (MRI) including diffusion-weighted imaging (DWI) and MRA before

tPA administration. Follow-up MRA was performed immediately after the end of tPA infusion, if possible.

Results

We could monitor residual flow in 5 patients who had good echo windows (4 male, mean age; 60.8 ± 6.4 years). Two patients had proximal occlusion of the middle cerebral artery (MCA), one patient had distal occlusion of the MCA, one patient had a M2 occlusion and one patient had a distal occlusion of the unilateral vertebral artery. One patient with proximal MCA occlusion had an insufficient acoustic window, but we could monitor residual flow at M2.

Four patients had early complete recanalization within 60 min after the t-PA bolus - two patients at 60 min and other two patients at 30 min. In the patient who could be monitored at M2, one of M2 (M2a) was partial at 30 min, another M2 (M2b) was complete at 30 min. On the other hand, the occlusion persisted during 120 min monitoring in one patient with proximal occlusion of MCA.

NIH Stroke Scale of two patients with very early recanalization (within 30 min) was 0 at the end of the treatment (dramatic clinical recovery).

In three patients a follow-up MRA could be performed after the end of tPA infusion. Follow-up MRA showed early recanalization in two patients and no recanalization in one patient. These findings of MRA were consistent with diagnosis of TCCS. There was no symptomatic and asymptomatic intracranial hemorrhage in 4 patients except for the patients without recanalization. Table 1 shows clinical detail data of 5 patients, and Fig. 1 shows the information of TCCS und MRA in patients with very early recanalization (within 30 min).

Discussion

The present study showed that patients with early recanalization had a favorable outcome after tPA therapy. In these

Table 1 Clinical data of subjects.

Case	Age	Sex	TIBI	MRA	Early recanalization	NIHSS before treatment	NIHSS after treatment ^c	Symptomatic ICH
1	68	M	TIBI 3 at Rt M1	Rt M1 distal occlusion	Complete ^a	10	6	–
2	58	M	TIBI 3 at Rt VA	Rt VA distal occlusion	Complete ^a	4	2	–
3 ^d	52	M	TIBI 3 at Lt M1	Lt M2 occlusion	Complete ^b	2	0	–
4 ^d	60	F	TIBI 0 at Rt M2	Rt M1 proxymal occlusion	M2a; partial M2b; complete ^b	10	0	–
5	66	M	TIBI 0 at Lt M1	Lt M1 proxymal occlusion	No recanalization	18	19	+

M, male; F, female; Rt, right; Lt, left; VA, vertebral artery; ICH, intracerebral hemorrhage.

Case 4; one branch of M2 had complete recanalization < 30 min, the other branch had partial recanalization at 30 min and complete recanalization at 120 min.

^a Recanalization < 60 min.

^b Recanalization < 30 min.

^c NIHSS at 120.

^d Two patients with gray shaded values had very early recanalization (within 30 min). Details are shown in Fig. 1.

Please cite this article in press as: Mitsumura H, et al. Evaluation of very early recanalization after tPA administration monitoring by transcranial color-coded sonography. Perspectives in Medicine (2012), doi:10.1016/j.pemed.2012.02.034

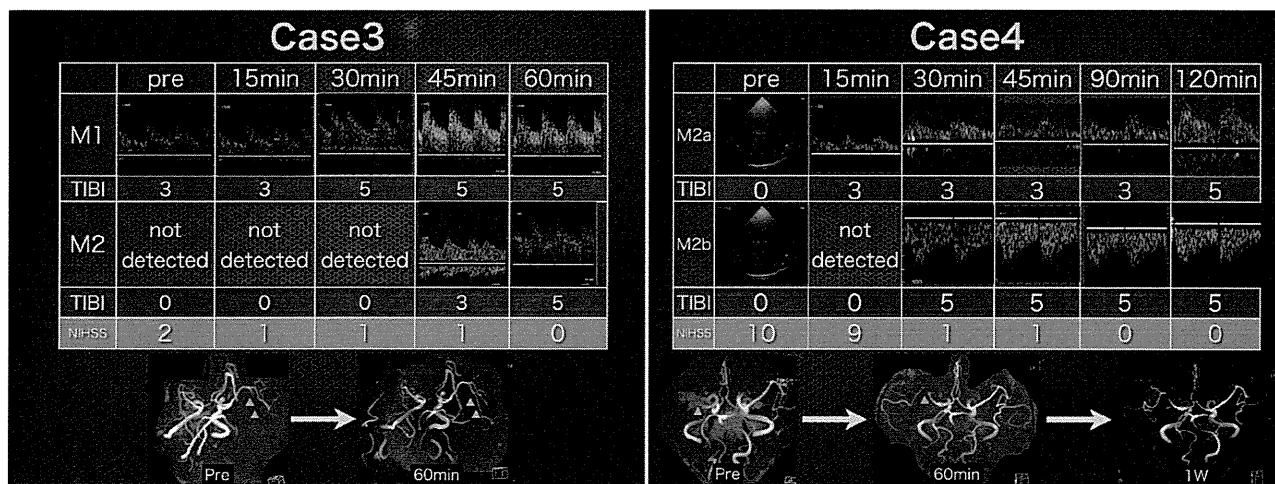


Figure 1 Angiographic information of patients with very early recanalization (see also case 3 and case 4 on table). Upper table is sonogram of residual flow and NIHSS at each examination point. Lower pictures are MRA before and after tPA therapy. Case 3 was M2 occlusion and case 4 with proximal MCA occlusion had insufficient acoustic window, but we could monitor residual flow at M2. Case 3 had very early complete recanalization within 30 min after the t-PA bolus. In case 4, one of M2 (M2a) was partial at 30 min, and another M2 (M2b) was complete at 30 min. MRA findings of these cases were consistent with diagnosis of TCCS.

studies, recanalization after tPA was evaluated by MRA [6,7] or TCD [2,3]. There are different benefits and limitations between MRA and TCD/TCCS in their diagnostic ability and characteristics as a diagnostic device. MRI is the standard device for the detection of vessel occlusion or stenosis, however, it cannot be monitored during tPA infusion because patients who get a MRI have to be transferred to the MRI laboratory. On the other hand, TCD/TCCS is useful for real-time evaluation of intracranial hemodynamics at patient's bedside. Several cases, however, had an insufficient acoustic window especially in Asian elderly female.

In TCD study (2), 25% patients recanalized within the first 30 min, 50% recanalized within 30–60 min, 11% recanalized 61–120 min, and 14% recanalized after first 2 h after tPA bolus administration. The timing of arterial recanalization after stroke onset detected with TCD correlated with early improvement in the NIHSS scores within the next hour after recanalization (S-shaped curve demonstrates correlation between timing of recanalization on TCD and early recovery from ischemic stroke).

Our data showed patients with complete early recovery after tPA treatment recanalized within the first 30 min on TCCS monitoring. It is anticipated that early arterial recanalization correlated with early clinical improvement like present studies.

In other TCD study (3), the speed of intracranial arterial recanalization on TCD correlates with short-term improvement after tPA therapy. Short duration (sudden < 1 min and stepwise 1–29 min) of arterial recanalization is associated with better short-term improvement because of faster and more complete clot breakup with low resistance of the distal circulatory bed. Slow (>30 min) flow improvement and dampened flow signal that indicate partial recanalization are less favorable prognostic signs.

However, our study did not use continuous TCCS monitoring, the speed of clot lysis as well as timing of arterial recanalization is useful information for evaluating effect of thrombolytic therapy. This real-time and noninvasive information using TCD/TCCS are the advantage over MRA.

Conclusions

Very early recanalization within 30 min after tPA administration correlated with complete early on TCCS monitoring. It is anticipated that real-time ultrasound monitoring is useful for evaluating very early thrombolytic effect of tPA connected with early clinical recovery.

References

- [1] The National Institutes of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7.
- [2] Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Mojner AW, Felberg RA, Malkoff M, et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial Doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:1812–6.
- [3] Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuck AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy. Sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897–902.
- [4] Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 h of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810–5.
- [5] Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001;32:89–93.
- [6] Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T, et al. Effects of 0.6 mg/kg Intravenous alteplase on vascular and clinical outcome in middle cerebral artery occlusion. Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 2010;41:461–5.
- [7] Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Aoki J, Watanabe M, Kobayashi K, et al. Recanalization within one hour after intravenous tissue plasminogen activator is associated with favorable outcome in acute stroke patients. *Eur Neurol* 2010;63:331–6.

Please cite this article in press as: Mitsumura H, et al. Evaluation of very early recanalization after tPA administration monitoring by transcranial color-coded sonography. *Perspectives in Medicine* (2012), doi:10.1016/j.permed.2012.02.034

臨床画像別刷

CLINICAL IMAGIOLOGY

メジカルビュー社

〒162-0845 東京都新宿区市谷本村町 2 番30号

TEL 03(5228)2050

① 超音波診断装置の安全性の確保

古幡 博

人間が作り出した超音波のもつ音圧や粒子速度は、体内に超音波発生源を生物学的にもたない人間の組織に対し、分子の振動や膜などの構造物に振動的圧力を加えるものである。生体組織内では分子の並進運動に超音波エネルギーが変換され、それによって発熱する。この超音波吸収現象によって、伝播経路内で減衰する。同時に細胞膜は疎密波圧力によって引き裂かれるような伸展と圧縮の力が加えられることになる。超音波エネルギーを増加させれば組織の温熱効果、さらには熱焼による壊死・凝固を招来するしきい値もある。また、強力な超音波の圧力は細胞を引き裂いたり、体液内にキャビテーションを惹起する。よって、生体への有害・無害の機械的な損傷に関するしきい値もある。ここでは、その具体的な考え方について述べる。

安全性の考え方

患者に対する安全性は、装置自体の安全性 (product liability ; PL) と、装置を使用する医師・検査者のもつべき知識や技能に支えられる安全性 (users liability ; US) とによって、はじめて確保されるものである。

長い年月にわたる基礎的研究の成果を踏まえ、今日診断装置には米国AIUM、および世界超音波連合WFUMBが提案し、米国FDAが採用している診断用超音波の安全限界値が設けられている。これは生体組織における超音波吸収特性(すなわち、

表1 さまざまな生体組織における超音波吸収係数の違い

rank	tissue
1	water
2	biological fluids
3	soft tissue
4	skin and cartilage
5	fetal bone
6	adult bone

分子レベルの振動発生による超音波減衰)に基づき決められている(表1, 2)。表1には生体組織による吸収特性の差を示した。水に比べ骨における吸収の多いことは注目に値する。このような生体組織特性を考慮して、FDAは表2上段(track I)の限界値を設定した(安全基準)。

しかし、超音波技術の発展と臨床要求を満足させるため、装置としては、その最大値が最大安全

表2 FDAにより超音波診断装置に要求される超音波出力の限界値

SPTA		
track I	Ispta.3 [mW/cm ²]	Isppa.3 [W/cm ²]
peripheral vessel	720	190
cardiac	430	190
fetal & other	94	190
ophthalmic	17	28
track III	Ispta.3 [mW/cm ²]	Isppa.3 [W/cm ²]
peripheral vessel	720	190
real time display	thermal index(TI) mechanical index(MI)	

限界720mW/cm² (SPTA), 190 W/cm² (SPPI)を越えなければよとした (trackⅢ)。ただし、生体内におけるTI値(thermal index)とMI値(mechanical index)をreal timeで表示しなければならないことを製造側に追加要求している。すなわち、装置としてはTI値, MI値を表示するので、実際の臨床現場では、検査者がそのTI値, MI値から測定対象部位の安全限界値以下となるよう使用することを、期待している。つまりtrack I に示された臓器別の安全限界以下であるかどうかをTI値, MI値から使用者が判断し、後述するALARAの原則に従って、検査することを定めている。逆説的にいえば、装置の最大限界値は超音波企業が担保するが(PL), 装置を患者に適用するときの責任は検査者の責任で(UL), 超音波の生体内の状態を示すTI値, MI値をみながら検査を実施することを求めるものとなっている。臨床側の使用者責任(UL)で超音波検査は行われねばならず、そのとき少なくともALARAの原則(As Low As Reasonably Achievable; 診断可能な最低出力で短時間で行うことを原則)に則ることを要求している。

MIの基準

超音波は縦波で疎密波として伝播するが、その圧力変化が組織の静圧よりも著しく低くなるとキャビテーション(空泡)を生じる。このようなキャビテーションの発生条件は1気圧の静圧の水中では1W/cm²程度で生じるとされている。組織圧を考慮すれば1W/cm²以上の音圧でも、組織内ではキャビテーションは発生しにくいと考えられる。しかし、患者個々人の組織状態は不明であるので注意する必要がある。

診断用超音波として用いられる、シングルパルス波による生体組織への機械的な作用は、超音波の音圧と周波数で決定され、その指標であるMIは次式のように定義される。

$$MI = \frac{P_r}{\sqrt{f}}$$

P_r : 生体組織における引き裂き張力 (rarefactional pressure) [Pa/cm²]

f : 超音波周波数 [MHz]

水中ではMI \geq 1でキャビテーションが発生し、生体組織内ではMI=1.9を安全限界としている。

このMI値は周波数依存があり、低周波数になるほど投与音圧が一定でも引き裂き圧力 (rarefactional pressure) は増高する (図1)。

TIの基準

超音波の吸収によって生じる生体内組織の温度上昇は、次に示す式のように定義される。

$$TI = \frac{W'}{W_{deg}}$$

W_{deg} : 生体組織の温度を1℃上昇させるのに必要な超音波パワー[W]

W' : 生体組織に照射された超音波パワー[W]

すなわち、TI=1ならば生体組織の温度が1℃上昇する。

TIの定義から主要な組織のTIについては表3のように、TIS, TIB, およびTICが示される。

胎児において、超音波吸収における骨の発熱や、成人頭蓋骨の超音波吸収での発熱には十分留意すべきである。少なくとも生体内で2℃以上の温度

図1 超音波音圧による細胞引き裂きと超音波周波数の関係

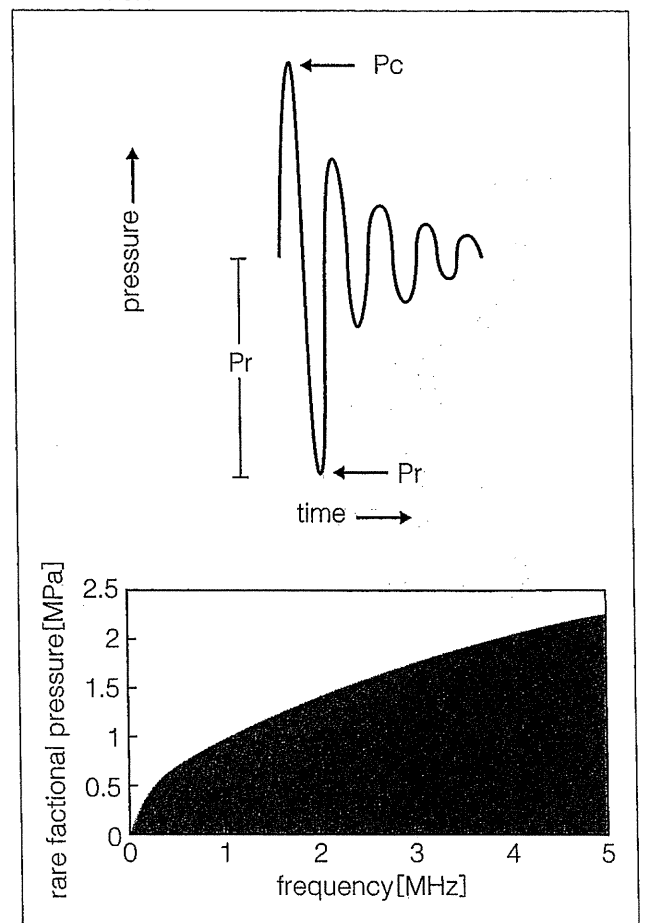


表3 主要な生体組織におけるTI

TIS	<p>軟組織(soft tissue)におけるTI</p> <p>骨以外の部位に適用する。</p> <p>W_{deg}は次式のようになる。</p> $W_{deg} = \frac{210}{f} \times 10^{-3}$ <p>f: 超音波周波数 [MHz]</p>	
TIB	<p>体表から深い部位の骨におけるTI</p> <p>骨は超音波吸収率が高いため別に定義する。</p> <p>胎児のように、超音波プローブのある体表から深い部位の骨(bone)に適用する。</p>	
TIC	<p>体表に近い骨におけるTI</p> <p>頭蓋骨(cranium)など体表から近い骨に適用する。</p>	

図2 超音波照射時間と軟部組織内の温度上昇の関係

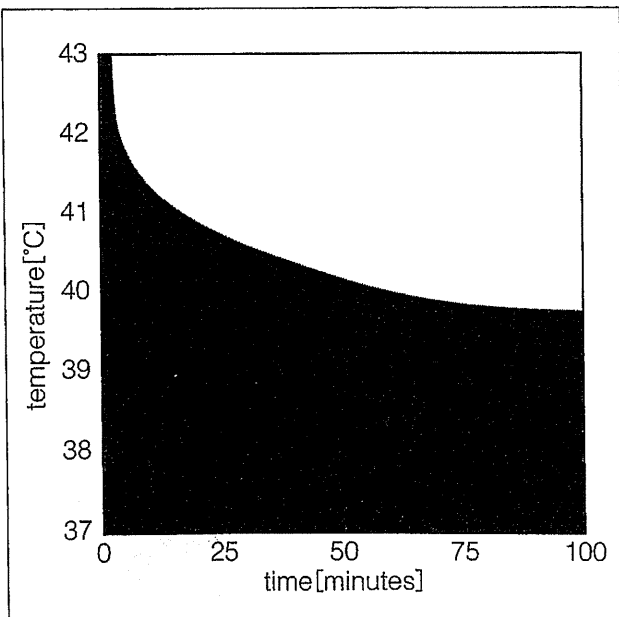


図3 超音波パルスと音響強度 I_{sppa} と I_{spta} の関係

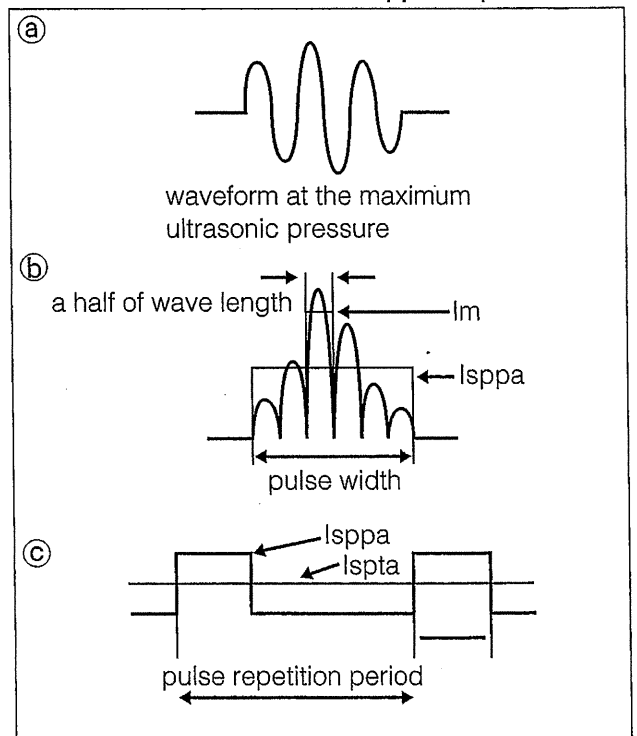
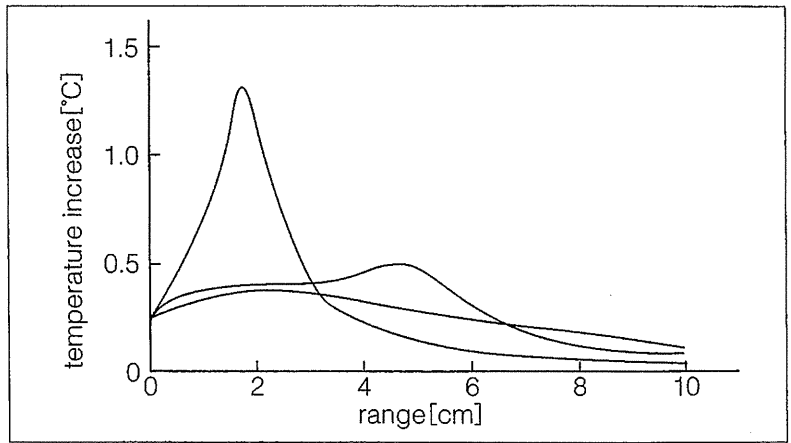


図4 超音波ビーム内の空間的溫度上昇の例
(焦点距離2cm, 6cm, 10cmの場合)



上昇 (TI=2) を限界と考えるべきである。温度上昇と照射時間限界については生体軟部組織で図2の関係のあることを踏まえ、限界時間内で検査すべきである。照射時間と温度上昇 (TI値) の関係式は次式でも表せる。

$$tc = 4^{(43 - TI)}$$

は超音波プローブごとの音場分布を調べ、その空間分布から生体内の状態を推定し、TI値、MI値をシミュレーションして表している。

安全な使用には、この点を踏まえた診断装置の扱いが求められる。

超音波ビームと音響強度

表2のように超音波ビームの空間的・時間的・平均強度 (spatial peak temporal average; SPTA) と空間的ピークパルス強度 (spatial peak pulse intensity; SPPI) をもって超音波の生体への安全限界を示すこととしている。その具体的意味を述べておきたい。超音波ビームは電子走査などによって集束点があり、またその集束点を1点でなく、長くとることによって画像空間分解能を高いものとしている。このことは空間的に音響強度の異なる部位が存在することを意味し、その空間内の1つのパルス振幅としての最大値 (ピーク値) (SPPI) で限界を定義している (図3, 4)。超音波機器メーカー

おわりに

超音波診断装置は、その最大出力レベルをFDA, ISO, IEC, GIS (いずれも同一基準値を採用) の基準により定められ、機器メーカーはそれを満たす装置を提供している。使用者は対象疾患の病態を考慮し、ALARAの原則に則って検査を行う必要がある。そのようにして得られた画像やソノグラムをもとに患者データを得るには装置の精度を考慮した検査を行われなければならない。正しい生体情報は適切な装置操作と検査法によってはじめて得られるものであることを改めて付言しておきたい。

このような安全責任を担ったデータでなければ、患者の真のデータの発見にはならないと考える。

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



A New Support System Using a Mobile Device (Smartphone) for Diagnostic Image Display and Treatment of Stroke

Hiroyuki Takao, Yuichi Murayama, Toshihiro Ishibashi, Kostadin L. Karagiozov and Toshiaki Abe

Stroke. 2012;43:236-239; originally published online October 13, 2011;

doi: 10.1161/STROKEAHA.111.627943

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2011 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/43/1/236>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the Permissions and Rights Question and Answer document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:
<http://stroke.ahajournals.org//subscriptions/>

A New Support System Using a Mobile Device (Smartphone) for Diagnostic Image Display and Treatment of Stroke

Hiroyuki Takao, MD; Yuichi Murayama, MD; Toshihiro Ishibashi, MD;
Kostadin L. Karagiozov, MD; Toshiaki Abe, MD

Background and Purpose—With the increasing demand for rapid diagnosis and treatment of stroke, the telemedicine role of coordinating timely the efforts of the stroke team became important. We developed a system for rapidly exchanging diagnostic images and clinical and management information.

Methods—A system was created on the basis of communicating patient data and images between hospital systems and participating staff members in and out of the hospital through their standard, currently used handheld communication devices. The system is able to transfer clinical data, CT, MR, angiographic, intraoperative images, and expert opinion in real time.

Results—A pilot application of the system in our hospital showed successful information transfer, allowing medical staff to discuss patients' diagnosis and management using a Twitter system.

Conclusions—The system (i-Stroke) may become a useful tool for acute patient management in the field of neurology and neurosurgery. (*Stroke*. 2012;43:236-239.)

Key Words: acute stroke ■ organized stroke care ■ stroke management ■ telemedicine

Recent clinical results have demonstrated the effectiveness of recombinant tissue-type plasminogen activators in acute stroke within 4.5 hours of onset and every 5 minutes delay in receiving treatment increases by 5% the probability of a poor outcome.¹ Both time and judgment are important when treating patients with acute stroke. However, support by physicians with sufficient experience in cerebrovascular disorders is available in very few hospitals around the clock, 365 days a year. Therefore, the rapid, available at any time consultation between the on-call and the senior specialists is of great importance in deciding optimal treatment.

Recently the use of telemedicine for stroke care has expanded in a range of initiatives through Europe and the United States.^{2,3} In 2009, the American Heart Association recommended telestroke systems to be created in hospitals unable to provide treatment within the first 24 hours of stroke onset.⁴ Having the same demand in Japan, we established a system that is based on standard portable communication devices and their supporting systems, exchanging high-quality clinical information and imaging for “real-time” support of clinical diagnosis and treatment in these neurological emergencies.

Methods

After current mobile and handheld communication and IT devices progress, we developed the “i-Stroke” system to rapidly access diagnostic images and clinical information, whether in or out of the

hospital. This pilot study was conducted in a neurosurgical department. The software was developed by the investigators. It is free software and it is already available at the Apple store. The system comprises a transmitting server and receiving Smartphones (iPhone 4; Apple Inc; Figure 1A) and allows the following functions: (1) stroke call function: informing participating medical staff involved in all aspects of patient management of an expected admission; (2) time-bar function for monitoring patients' management course (Figure 2C); (3) image viewing function (Figure 3A–C; medical images virtually identical to those displayed in the hospital); (4) static and 3-dimensional video images available to off-site users (Figure 3D), tick-box functions for input/displaying data (consciousness level and neurological findings), and automatic calculation of intravenous medication dose (including tissue-type plasminogen activator) from body weight, diagnosis confirmation from clinical history, and findings using checklists; National Institutes of Health Stroke Scale/Glasgow Coma Scale stroke scales, and others) incorporating diagnostic and treatment functions (Figure 2A); (5) real-time video streaming of microsurgical and diagnostic images from diagnostic and operating rooms (Figure 3C); (6) Tweeting to fellow specialists (exchanging opinions on the spot); and (7) interhospital exchange of images and other information, allowing consultations for patients at other hospitals. To protect personal information, all patient information was blindly coded by the VPN system. Therefore, only patient age and gender were provided as identification. After 24 hours of stroke call initiation, all i-Stroke data for the patient are erased automatically.

Results

The i-Stroke project was approved by our Institutional Review Board and 64 “i-Stroke” calls were made between

Received June 10, 2011; final revision received July 18, 2011; accepted July 20, 2011.

From the Department of Neurosurgery, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Correspondence to Hiroyuki Takao, MD, Department of Neurosurgery, Jikei University School of Medicine, 3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan, 105-8461. E-mail takao@jikei.ac.jp

© 2011 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.627943

Downloaded from <http://stroke.ahajournals.org/> at JIKEI UNIVERSITY SCHOOL OF MED on May 21, 2012

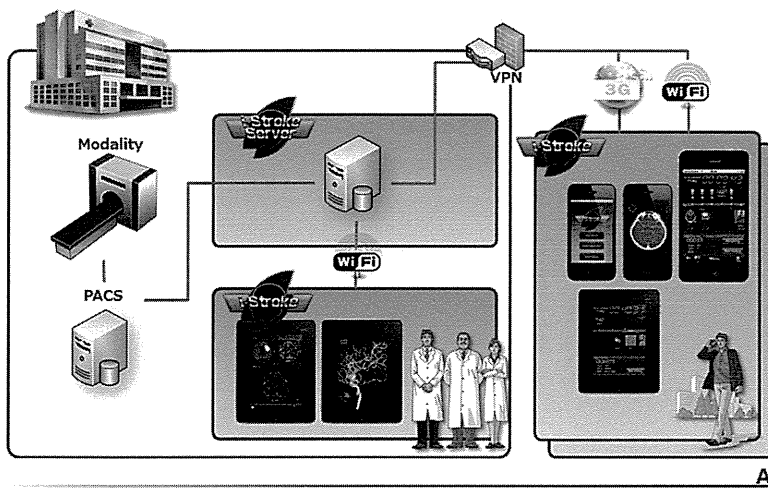


Figure 1. Components of the system in connection (A) and stroke call patients' summary (B).

		Treatment		Observation	Total
		clipping	coiling		
Subarachnoid hemorrhage	Aneurysm	5	5	3	13
	AVM	2			
Intracerebral hemorrhage		4		12	16
Spinal hemorrhage		1			1
Spinal subdural hemorrhage		1			1
Cerebral infarction		1		1	2
Seizure				11	11
Head Injury		16		2	18
Total		35		29	64

B

August 2010 and March 2011. Fifty-five patients were admitted by ambulance from the central metropolitan area of Tokyo and 9 patients admitted as walk-ins. The distance of the patient transfer ranged between 1 and 20 km. The patient's diagnosis after completion of the call and clinical management is shown on Figure 1B.

Illustrative Case

A 38-year-old man presented with a severe headache. Three-dimensional CT angiography revealed subarachnoid and intracerebral hemorrhage resulting from a ruptured anterior communicating artery aneurysm. Initiating a stroke call, the images were transferred to the experts on endovascular and open surgical treatment (Figure 3A–B). Monitoring real-time images on the immediately performed angiography, senior neurosurgeons and neurointerventionalists discussed treatment options using the “Twitter option.” Surgery was started immediately by the on-call residents, a junior neurosurgeon moved to the hospital monitoring the case on the way, and the senior neurosurgeon advised the team using videostream from an outside location (Figure 3C).

Discussion

Compared with existing systems,^{5,6} the i-Stroke system represents an advance in the direction of treatment support.

Information sent from a fixed workstation can be received wherever there is a mobile signal (i-Phone, Android). In addition to delivering images, when initiated before admission, the i-Stroke system alerts the relevant hospital staff on the patient's arrival condition and time, a key function considering the importance of team stroke treatment. Further on, the display of real-time diagnostic imaging results and other tests permits swift reaction to developments and physicians can objectively identify possible time savings. Clinical evaluation scales (Glasgow Coma Scale, the National Institute of Health Stroke Scale, the modified Rankin Scale) are included in the patient record options.

The real-time viewing of surgical and other procedures by senior experts outside the hospital allows the assessment of treatment progress and provides guidance, contributing to treatment safety and risk management.

The Tweet function permits adding instantly comments about clinical images and other related data. i-Stroke is therefore a novel system that enables simultaneous communication among several members and results in significant time savings on decision-making. Treatment instructions and other orders can be sent with a single touch.

For personal information protection, all mobile devices are identified and password-protected so that only the device owners can see images, and measures such as automatic



Figure 2. Diagnostic and treatment data display and orders (A and B), including timeframe display (C).

deletion of images within 24 hours of receipt are included. When images are downloaded to the physician’s device outside the hospital, to guarantee security, images are automatically rendered anonymous and simultaneously com-

pressed to ensure rapid download, aiming for protection from information leakage.

We hope in this way eventually all emergency patients with stroke nationwide will benefit from this system through

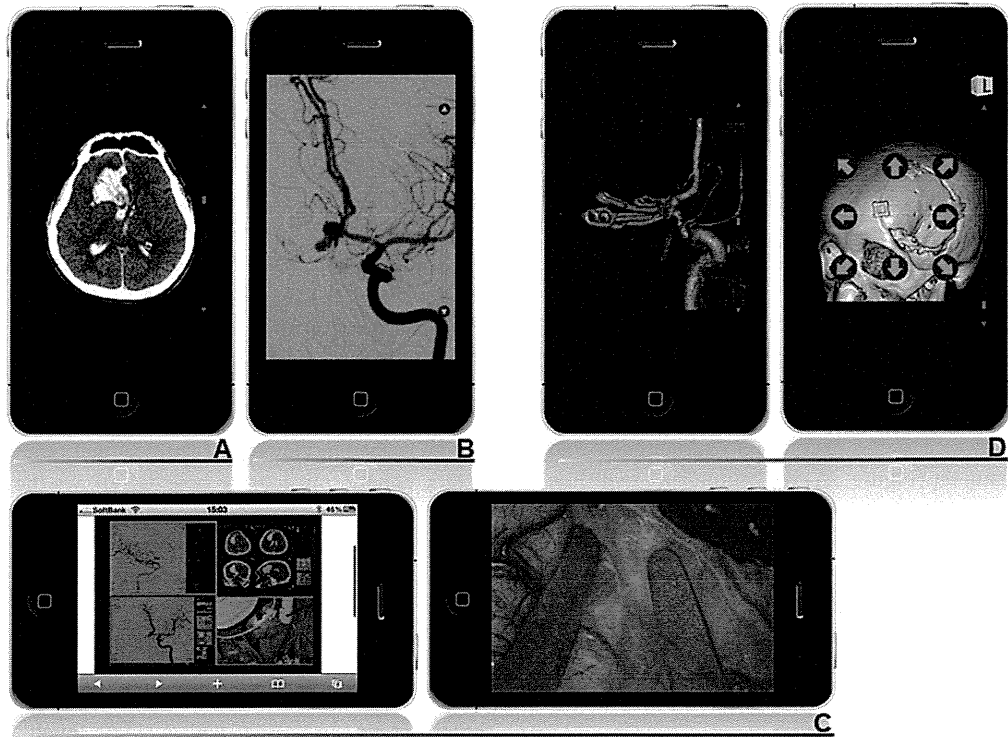


Figure 3. Basic imaging abilities on mobile device. A, Admission CT; (B) digital subtraction angiography; (C) real-time monitoring of the procedure by consulting expert and “real-time” surgical field in display to the expert. Postoperative images: (D) digital subtraction angiography and 3-dimensional CT bone reconstruction.

the cooperation of hospitals throughout Japan who wish to participate. Furthermore, similar systems will probably also continue to be adopted worldwide in line with the American Heart Association recommendations.^{3,4}

i-Stroke concept and functions can be adapted to other medical fields, and i-Cardiology, i-Obstetrics, and i-Gynecology are under development.

Conclusions

By facilitating the rapid diagnosis and treatment of stroke and other acute neurological and neurosurgical conditions, our system is expected to improve the outcome in many patients. The results indicate its potential to provide benefit for treatment of patients with ischemic stroke, although these series contained only 1 such case. It may also reduce extra working hours, giving physicians the opportunity to be efficient even when being on standby, away from the workplace. Hopefully misdiagnosis and unnecessary transfer of patients will be reduced, ultimately contributing to healthcare cost reduction.

Sources of Funding

This work was partially supported by a Fujifilm Co. Ltd. grant provided to our academic institution.

Disclosures

Y.M. and H.T. were partially supported by Fujifilm Co. Ltd. with a grant provided to our academic institution.

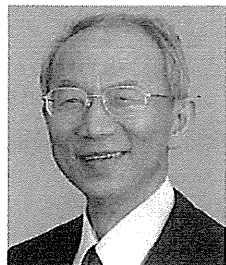
References

1. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol.* 2010;9:866–874.
2. Sairanen T, Soinila S, Nikkanen M, Rantanen K, Mustanoja S, Farkkila M, et al. Two years of Finnish telestroke: thrombolysis at spokes equal to that at the hub. *Neurology.* 2011;76:1145–1152.
3. Demaerschalk BM, Miley ML, Kiernan TE, Bobrow BJ, Corday DA, Wellik KE, et al. Stroke telemedicine. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:53–64.
4. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P, Chumbler NR, Frankel MR, George MG, et al. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2009;40:2635–2660.
5. Mitchell JR. A smartphone client–server teleradiology system for primary diagnosis of acute stroke. *J Med Internet Res.* 2011;13:e31.
6. Demaerschalk BM, Vargas JE, Channer DD. Smartphone teleradiology application can be incorporated into a telestroke environment. rt-image. November 11, 2003 Available at: www.rt-image.com/smartphone_teleradiology3-7. Accessed May 27, 2011.

次世代超音波血栓溶解療法への展望

—現状から近未来へ

Prospect of sonothrombolysis for the next generation of ultrasonic therapy from the present time to the near future



古幡 博

Hiroshi FURUHATA

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター医用エンジニアリング(ME)研究室

◎脳梗塞や心筋梗塞の超急性期血栓溶解療法として、超音波を併用する新治療技術が台頭している。本稿ではそのメカニズムの概略を説明し、超音波を併用することによって著しい再開通率の向上、再開通時間短縮の可能性のあることをまず紹介する。この効果は診断用の超音波(MHz帯)でも有効で、脳梗塞に対するTCDやTCCSなどによる臨床成績も発表され、さらにはマイクロバブル(MB)を併用することによる溶解加速をも臨床成績で報告されている。しかし、診断用超音波よりも低い周波数帯による超音波の血栓溶解加速はさらに有効である。そのためには安全性に関する基礎的データの蓄積が求められている。そして、その中周波数帯の超音波を用いれば標的性・臨床的な簡便性が得られ、まさに救急現場における次世代血栓溶解療法として超音波治療のあらたな道が開かれるものと期待されている。本稿ではそのような次世代型の超音波血栓溶解療法の可能性を含む近未来的新超音波治療法について述べる。



Key word : 血栓溶解, 超音波治療, 安全性, マイクロバブル(MB), 経頭蓋超音波照射

わが国の死因の第2位を占める心臓疾患および第3位を占める脳血管障害のうち、5割以上を占めるのは心筋梗塞や脳梗塞の虚血性疾患である。いずれも救急的救済を要する病態変化の急激なものである。そのため、direct PTCAのようなintervention技術が心筋梗塞では広く使われている。しかし、脳血管系の場合は血管走行が複雑で、蛇行が激しいため、いまだにintervention技術は限定的であり、発症3時間以内の急性期では血栓溶解剤rt-PA(recombinant tissue plasminogen activator)の静注療法が治療の第一選択とされている。とりわけ脳細胞では虚血に対する耐性が心筋細胞よりも低いため、根治的なangioplasty手法ではないが、救急現場ではt-PA静注療法が適用されている。もちろん心筋梗塞の場合でも、アメリカのような広大な地で、PTCAのできる専門病院まで

距離がある場合は、t-PA静注療法が応急的に使用される確率は低くない。そして、いずれの梗塞も細胞死を回避するために、再開通が早ければ早いほど予後が良好であることは周知であろう。

この時間勝負という意味で、血栓溶解剤投与とともに、超音波照射を併用することで、その薬効を高め、再開通までの時間短縮、再開通率の向上、さらには副作用のある血栓溶解剤の用量低減化を狙う薬物併用超音波治療法の代表例のひとつが超音波血栓溶解法である。本稿では血栓への薬物浸透を高める超音波治療の現況と、脳血栓に対する近未来的新治療法の展望を述べる。

超音波血栓溶解法のメカニズム

血栓溶解剤の効果増強に超音波が有効であることを示したのは、立花らや古幡らによる*in vivo*実

験が最初であった¹⁾。立花らはラット下肢末梢血栓モデルを作成し、これにウロキナーゼを静注しながら同下肢を超音波洗浄機に浸すことで、再開通率の向上の生じることを示した。一方、著者らは彼らとはまったく独立にイヌ両側股動脈に対し同末梢からバルーンカテーテル(PTCA 用)を挿入し、擦過による内皮損傷を与え、抜去後2時間血流途絶して血栓を形成させた。これを用い、TPA 静注下に一侧にのみ超音波(200KHz 連続波)を照射する実験を行った。その結果は、再開通時間がt-PA 投与で超音波非照射群では60~70分であったものが、超音波併用群では15分程度に短縮するというものであった^{2,3)}(図1)。さらに、イヌ心筋梗塞モデルにおいても、同様の超音波条件で血流再開通の早まることを示した⁴⁾。日本におけるこのような成果に刺激され、欧米でも超音波併用法の有効性を探る研究が勃興し、数多くの論文が発表されてきた。

そして今日、そのメカニズムとしては図2のようなものが考えられている。すなわち、超音波のもつ5つの作用(バブル発生、キャビテーション、発熱、振動、流動)のなかで、微小振動と流動がおもな作用であることが認められている。分子レベルでみたときの粒子速度とその微小流動がt-PAの血栓表面に触れさせる確率を高め、血栓内への浸透を補助し、また、血栓の分解産物(FDP)を血栓外へ流出させる作用が中心である。

注目すべきことは、HIFUなどのように、数kW/cm²という強力超音波を連続波あるいはバースト波によって焦点化することでもたらされるキャビテーションによるバブル発生、また強力な発熱作用による細胞破壊や壊死・凝固などの作用をまったく用いていない点である。また、マイクロバブル(MB)併用によって局所的なHIFU効果を惹起する数W/cm²~数十W/cm²の mild HIFU(MIFU と略)よりもさらに弱い強度でも有効な作用(low intensity focused ultrasound: LIFU, または low intensity low frequency defocused ultrasound: L²DFU)を活用する点である。

診断用超音波で血栓溶解は加速するか

上述のように弱い強度の超音波でも有効である

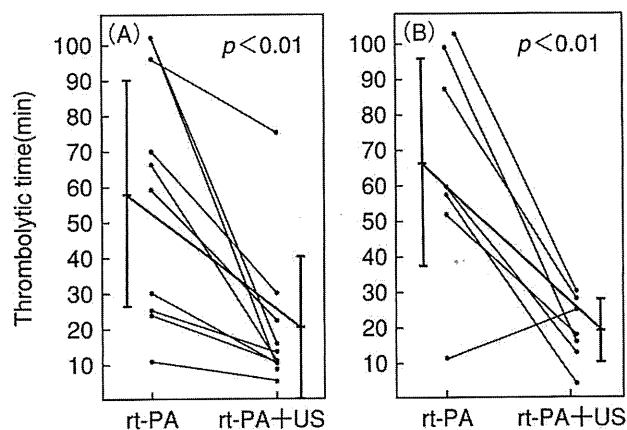


図1 超音波照射は血流再開通時間を1/4に短縮させる(イヌ股動脈血栓実験)

A: 経皮的照射例³⁾, B: 直接照射例²⁾。

というのであれば、診断用の超音波でも有効なのではないかと考えられる。事実、脳梗塞患者でt-PA治療中に、その再開通状態を実時間監視する目的で、transcranial doppler(TCD; 2 MHz, パルス法, ドプラ法, 断層画像なし⁵⁾)でモニターしていると、モニターされている患者の再開通率のほうが高いことをAlexandrovが発見した⁶⁾。そして国際治験としてt-PA静注療法と、同法にTCDを適用する方法とを比較した結果を、『N. Engl. J. Med.』に発表した。同治験はCLOTBUSTと名づけられており、その結果は2時間後の再開通が約30%のものが、併用法では39%に上昇し、3カ月後の神経症状[mRS, 0または1(ほとんど通常の生活レベル)]は約11%上昇するというものであった(図3-A)。この再開通率の向上はカラードプラ療法でも確認されている。Eggersらは、再開通は20分、あるいは40分で急上昇し、その急速な再開通が神経予後の評価(mRS, 0または1)23%を超え、著しい改善を認めたことを報告している⁷⁾(図3-B)。ただし、出血率が15.7%あり、この値はt-PA静注法の5~6%の3倍相当の副作用増加を意味している。このリスクの予防法に関してはいまだ明らかになっていない。

マイクロバブル併用法はさらに溶解効率を高める

上述のTCDによるUS照射に加え、MBを静注すると、急性脳梗塞患者におけるt-PA静注療法の再開通率をいっそう高めるといふ臨床成績を

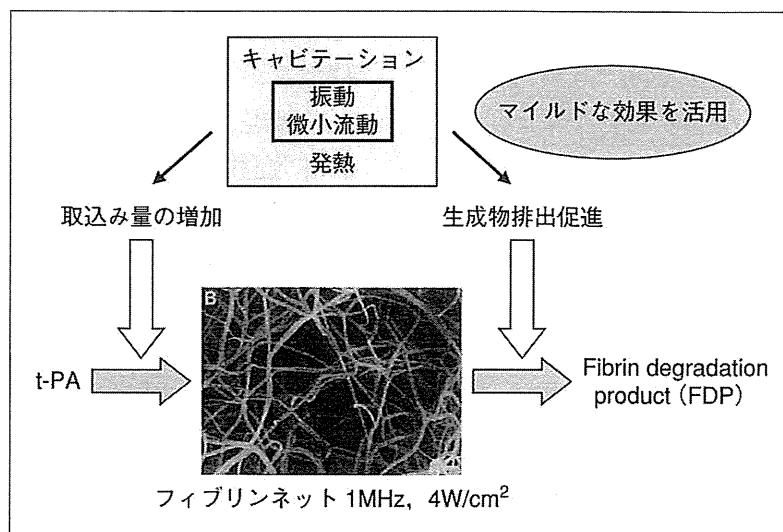


図 2 超音波併用血栓溶解のメカニズム

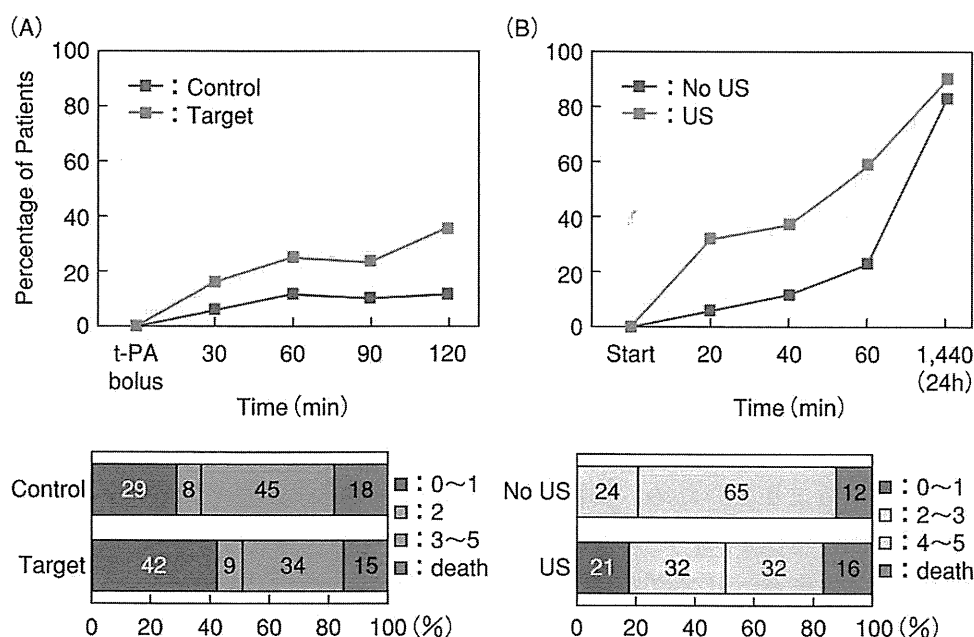


図 3 US診断装置を用いる脳血栓溶解治療
A: TCD⁶⁾, B: TC-CFI⁷⁾.

Molina らが報告している⁸⁾。使用 MB は sonovue で、ヨーロッパでは臨床適用承認が得られているが、アメリカや日本では承認されていない。彼らの方法は TCD による US 照射中に、15 分間隔で MB を静注するというもので、TCD は再開通血流監視を同時に行うために活用されている。Molina らの成績は、MB を用いると完全再開通率は 41% から 54% に増加したが、部分再開通率を含めれば全体としては MB を用いることによる増加は認められないというものであった。換言すれば部分再開通状態が減るということで、MB を用いれば再

開通状態は良好になると示唆されよう。

しかし、MB と US を併用することが安全な血栓溶解法になりうるかという点、臨床成績は良好であったがかならずしもつねに安全とはいえないリスクを示唆する次のような臨床成績のあることも追記しておかねばならない。

MB として Imarex 社の MB185 を使用した場合、適用した脳梗塞患者に出血死が生じ、同治療 TUCSON trial が一時中断となった。その出血の理由は血圧制御に問題があったからと報告されている。現状では TUCSON trial がヨーロッパ中心に継

続されており、その臨床試験のまとめが待たれている。

標的治療への展開

— 血栓集束ビームと血栓標的BL薬剤^{9,10)}

血栓溶解剤 t-PA は血栓親和性の高い薬物として、UK などの溶解剤を越えた発展を遂げてきた。しかし、さらに血栓選択性のよい治療法として超音波ビームを血栓に集束的に当てる方法や、前述のバブルリポソーム(BL)の表面に、血栓に集結しやすい RGD をつけた BL をもって BL の集積度を高める技術開発が行われている。ここでは世界的にも注目されている著者らの取組みを紹介する。

1. 診断画像誘導型超音波標的システム

これは超音波断層像に従って塞栓部位に向けて治療用の超音波ビームを発射するシステムで、t-PA の血栓内への浸透と FDP の血栓外への放出を加速する新システムである。とくに急性脳梗塞では虚血に対する脳細胞が脆弱であるため、このシステムの適用意義が高く、その実用化研究が著者らによって推進されてきている。ただし、頭蓋骨を通りやすく、低出力でも引き裂き張力の大きな中周波数帯(100KHz~1 MHz)に関する医学生物学的な安全性データがあまりないため、安全性に関する基礎研究が非常に重視され、その基礎データのしかも脳虚血下での影響、リスクを事前検討することが求められている。

すでに、さまざまな動物モデル(脳塞栓モデルや高血圧ラット、さらには霊長類脳梗塞モデル)による安全性評価がこの周波数帯で行われ、臨床適用への地ならしが進められている。しかし、この断層像(2 MHz)を経頭蓋的に得る確率が高齢者では低く、約 60%程度になり、塞栓部を描出することが困難なことが多い。そのためこの方式の患者への適用確率は t-PA 適応患者の約半分以下となる。さらに、患者の体動などによって頭部へのプローブ固定状態が変われば、そのつど設定し直さなければならない、という臨床現場での使用上の問題を含んでいる。そのような問題の解決策として著者らは張り付け型の振動子をあらたに開発中である¹¹⁾。しかし、張り付け型振動子では標的性

を失うことになる。つまり臨床現場での操作の簡便性を実現することが、一方では標的性の欠落という課題を招いている。

2. 血栓選択的BLの開発

それでは溶解率を高める BL に血栓選択性を高め、これに無指向性の適切な US ビームを照射すれば標的性が維持されることになろう。丸山らが開発した BL に血小板固有のリガンドを付与した BL 開発が、現在あらたに進められている。すでに *in vitro* 実験で RGD つき BL の有効性を確認し、さらに *in vivo* ラット頸動脈血栓モデルでも同 BL の集積率向上を確認している。この標的性と上述の無指向性 US 振動子を併用することで、標的治療への道が開かれるのではないかと期待される。

安全性の検討が課題

いままでの経頭蓋超音波血栓溶解療法をはじめとする。超音波血栓溶解療法はその有効性を強力に示唆するものであった。しかし、実際の臨床適応では診断用超音波装置を用いても、Eggers らの報告にみるように、出血率が増すというあらたな問題を招来していることも事実である。さらには 300KHz の中周波数を用いた経頭蓋超音波血栓溶解法の臨床試験(TRUMBI-phase II)では 90%を超す出血率を招き、そのうち 1 例は死亡し、結果的に同治験は中止となった¹²⁾という報告がある。しかもその症例中には梗塞領域内での出血ではなく、くも膜下出血や梗塞領域外の出血などがあり、t-PA 固有の問題とは考えにくい超音波由来の障害性が指摘されている。

このような事実を踏まえ、中周波数帯超音波の臨床適応ではとくに、①音響学的安全性の検討、また、②医学生物学的安全性の検討を根本的に見直すことが要求されている。この 2 つの課題に対し内外の研究者が挑戦しさまざまに有益な結論を導いている。著者らはいち早くこの問題を解明して基本データを提供しているので、その一端を紹介しておく。

1. 音響学的安全性の視点から

TRUMBI 治験の失敗は、頭蓋骨内で生じる音場の状態を十分理解していないことによって生じた

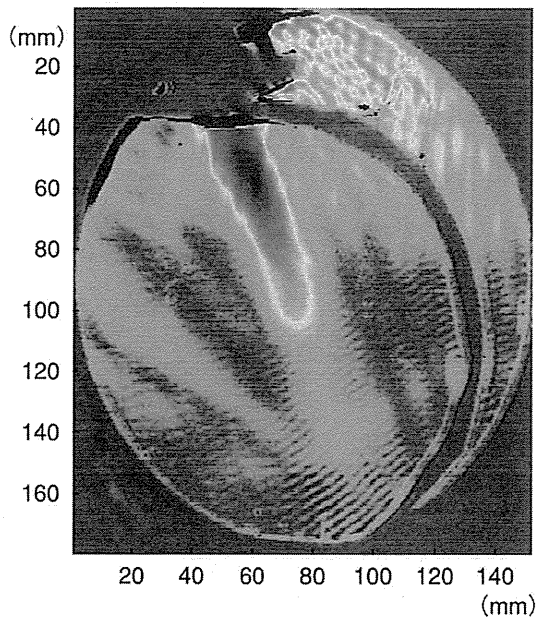


図 4 頭蓋内での多重反射と定在波の発生

と考えられる。中周波数超音波は減衰率が低く、頭蓋骨内で何度も反射を繰り返す。したがって、投入された超音波と反対側の頭蓋骨内面で反射された超音波が重なり合うことも、また思わぬところで(梗塞領域外で)多重反射したりビームが重なり合ったりすると考えられる(図 4)。

この重なりは音圧を増高させ、しかも空間的に同一の場所の局所音圧を高め続けることとなり、局所の高温度化、あるいはキャビテーションを発生させることとなる。その結果、脳細胞や血液脳関門(BBB)の損傷を惹起させ出血を誘発することに結びつく。この超音波ビームのつくりだす頭蓋内音場の状態は梗塞領域などにかかわりなく、どこにでも生じ、とくに頭蓋骨内面近くでは強い定在波が生じ^{13,14)}、くも膜下出血などに結びつくものと考えられる。

TRUMBI 治験失敗のもうひとつの大きな原因は、バースト波を十分理解しないで使用したことにある。バースト波は短い時間超音波を発射するが、その後は休止するという繰返し照射法である。その平均音圧(1 周期全体の平均値)を弱く設定しても、300KHz の超音波を発射している時間の間で1 周期分のエネルギーを放射することとなり、パルス発射時間が短ければ短いほどその間の強度は高いものとなる。TRUMBI の場合は平均強度 $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ であったが、300KHz の超音波の出ている

ときは $14\text{W}/\text{cm}^2$ で、さらに円形状の振動子の形状では中心で $28\text{W}/\text{cm}^2$ となっていると考えられる。さらに、その 300KHz の短い発射中の時間は 0.5 m 秒とたしかに短いですが、音速を約 $1,500\text{m}/\text{sec}$ と考えると、この発射時間の間、0.75 m、すなわち頭蓋骨内を 75 cm も進むこととなり、すくなくとも 3 回~4 回は頭蓋内で反射していたことになる。 $28\text{W}/\text{cm}^2$ が倍の $56\text{W}/\text{cm}^2$ あるいは 3 倍の $84\text{W}/\text{cm}^2$ になる瞬間があり、それも上述のように頭蓋内の同一部位に繰返し発生していたものと考えられる。水中では約 $1\text{W}/\text{cm}^2$ でキャビテーションが発生するので、数十 W/cm^2 という強い超音波強度ではキャビテーションを局所に発生させ、細胞破壊、BBB 破綻が生じるのもいわば必然であったと考えることができる。

こうした頭蓋内音場を踏まえた安全な波形(パルス、バースト波、連続波)、周波数、強度、そして照射時間を考慮した安全性の探索を行い、最適化を図ることが必須である。

2. 医学生物学的安全性の観点から

急性虚血性脳卒中(AIS)患者の脳組織は塞栓されているために十分な酸素補給が行えず、きわめて苦しい酸欠状態にある。そのような状態の脳組織に超音波を照射した場合の安全性については十分に検討されていない。とくに中周波数帯の超音波の作用は未検討である。またさらに、t-PA 自体が BBB に対する毒性を有しており、虚血後の再灌流状態(虚血中の微小血流で末梢側へ流れる場合も含め)では、BBB の破綻による出血を招来しやすくしている。そのような危険な状態下にある BBB に超音波が安全かどうか、出血率を高めないかどうかはかならずしも明らかではなかった。またさらに AIS 患者は、その背景リスクとして高血圧や、脳動脈硬化の亢進状態があげられる。そのようなリスク因子に対し中周波数超音波はどのように影響を与えることになるのか、十分に検討された報告はなかった。

著者らは AIS 状態の高血圧自然発症ラット(SHR)やさらに脳卒中易発症ラット(SHR/SP)の高週齢を用いた病理組織学的・免疫化学的検討を行い、つぎのような結果を得ている。すなわち、強度では $0.3\text{W}/\text{cm}^2$ 以下、波形は連続波、照射はイ