

脳血管造影後における MRI 拡散強調画像の無症候性虚血巣出現に関する検討

芝崎 謙作

脳血管造影 (Cerebral angiography: CAG) における神経学的合併症の頻度は低いと報告されている。しかしながら、CAG 後の頭部 MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging: DWI) にて新虚血巣を経験することがある。本研究の意義は、CAG 後の症候性または無症候性の DWI 新虚血巣の出現頻度を調べ、その関連因子を明らかにすることである。対象は、急性期脳梗塞および一過性脳虚血発作患者で、CAG の前後48時間以内に2回 DWI を施行し得た連続56例。年齢、性別、脳卒中の既往、虚血性心疾患の既往、血管系危険因子 (高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動、喫煙)、入院時 NIHSS score、脳梗塞の病型分類 (small vessel occlusion, non-small vessel occlusion)、抗血小板薬の服用、ワルファリンの服用、カテーテルのアプローチ方法 (上腕動脈もしくは大腿動脈)、造影剤の量、カテーテル操作時間、透視時間について前向きに検討した。CAG 後の DWI 新虚血巣の有無で陽性群と陰性群の2群に分けた。CAG 後に新たな神経学的合併症は認めなかった。CAG 後に無症候性の DWI 新虚血巣は24例 (42.9%) に認めた。年齢 (陽性群平均 69.8 ± 11.3 歳 vs. 陰性群 61.9 ± 11.3 歳, $p = 0.043$)、女性 (54% vs. 28%, $p = 0.048$)、non-small vessel occlusion (100% vs. 66%, $p = 0.009$)、大腿動脈アプローチ (63% vs. 13%, $p < 0.001$)、カテーテル操作時間 (63.1 ± 21.6 分 vs. 43.7 ± 14.2 分, $p < 0.001$)、透視時間 (26.5 ± 13.0 分 vs. 14.9 ± 5.9 分, $p < 0.001$) は2群間で有意差を認めた。陽性群と陰性群を区別する至適透視時間を、感度・特異度曲線を用いて解析したところ、17分であった (感度66.6%, 特異度68.8%)。多変量解析を行うと、17分を越える透視時間が CAG 後の DWI 新虚血巣における独立した危険因子であった (オッズ比9.355, 95%信頼区間1.800–48.626, $p = 0.0078$)。脳虚血の出現を減少させるために、短時間で検査を行うよう注意を払わなければならない。

(平成18年7月20日受理)

New Asymptomatic Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging After Cerebral Angiography

Kensaku SHIBAZAKI

Conventional cerebral angiography (CAG) is relatively low risk for neurological complications. However, diffusion-weighted imaging (DWI) after CAG occasionally reveal an asymptomatic ischemic lesion on the brain. The aim of this study was to investigate the frequency of new asymptomatic or symptomatic DWI lesions after CAG and to clarify the factors associated with

them.

Fifty-six patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack were prospectively enrolled. Magnetic resonance imaging (MRI) studies including DWI were studied twice, within 48 hours before and after CAG. The following factors were assessed ; age, gender, history of stroke, history of ischemic heart disease, vascular risk factors, NIHSS score on admission, stroke subtype, treatment before stroke or TIA (antiplatelets or warfarin), approach for catheters (transbrachial or femoral artery), amount of contrast medium used, length of the angiographic procedure, and fluoroscopy time. We divided the patients into two groups according to the presence of new DWI lesions after CAG ; Positive group had new DWI lesions, whereas the Negative group had none.

After CAG, no patients had new neurological deficits. New asymptomatic DWI lesions were observed in 24 patients (42.9%). The significant differences observed between two groups were as follows ; age (69.8 ± 11.3 for the Positive group versus 61.9 ± 11.3 for the Negative group, $p = 0.043$), female (54% versus 28%, $p = 0.048$), non-small vessel occlusion (100% versus 66%, $p = 0.009$), catheter approach for transfemoral artery (63% versus 13%, $p < 0.001$), mean length of the angiographic procedure (63.1 ± 21.6 min versus 43.7 ± 14.2 min, $p < 0.001$), mean fluoroscopy time (26.5 ± 13.0 min versus 14.9 ± 5.9 min, $p < 0.001$). Sensitivity and specificity analysis to discriminate the positive and negative groups revealed 17 minutes to be the critical threshold point (sensitivity 66.6% and specificity 68.8%). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that a fluoroscopy time over 17 minutes was an independent factor associated with new DWI lesions after CAG (OR, 9.355, 1.800 to 48.626, $p = 0.0078$).

After CAG, new asymptomatic DWI lesions were present in 42.9%. Attention should be paid procedures short to avoid the occurrence of brain ischemia. (Accepted on July 20, 2006) *Kawasaki Medical Journal* 32(4) : 187-194, 2006

Key Words ① Cerebral angiography ② Diffusion-weighted imaging

緒 言

脳血管造影 (Cerebral angiography : CAG) における神経学的合併症の頻度は、0.55～4%と報告されている¹⁾²⁾。近年、CAG後の頭部MRI強調拡散画像 (diffusion-weighted imaging : DWI) での無症候性新虚血巣について報告されている^{3)～8)}。DWI新虚血巣の関連因子として、カテーテル誘導の難易度、造影剤の量、透視時間、カテーテルの使用本数などが挙げられている²⁾⁶⁾。しかしながら、急性期の脳血管障害患者についての検討はない。今回、急性期脳梗塞および一過性脳虚血発作患者において、CAG後の症候性もしくは無症候性のDWI新虚血巣の出現頻度とその関連因子について前向

きに調査した。

対象及び方法

2004年5月～2005年6月までに当科に入院した発症48時間以内の脳梗塞および一過性脳虚血発作患者を前向きに登録した。DWIはCAGの前後48時間以内に2回施行した。血栓溶解療法例は除外した。年齢、性別、脳卒中の既往、虚血性心疾患の既往、血管系危険因子(高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動、喫煙)、入院時NIHSS score、脳梗塞の病型分類、抗血小板薬の服用、ワルファリンの服用、カテーテルのアプローチ方法(上腕動脈もしくは大腿動脈)、造影剤の量、カテーテル操作時間、透視時間について検討した。神経学的所見は、神経内科医

がNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score⁹⁾を用いて評価した。神経徴候の増悪は、NIHSS score 4以上の増加と定義した¹⁰⁾。脳梗塞の病型分類は、Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)¹¹⁾を用いた。

血管系危険因子は以下の通り評価した。高血圧（降圧薬の服用、脳梗塞発症前もしくは2週後に収縮期圧160 mmHg以上、拡張期圧95 mmHg以上と定義する）、糖尿病（経口血糖降下薬の服用やインスリンの使用、HbA1c 6.5%以上と定義する）、高脂血症（高脂血症治療薬の服用、血清コレステロール220 mg/dlあるいは中性脂肪150 mg/dl以上と定義する）、喫煙（3ヶ月以内の喫煙歴と定義する）、心房細動は心電図で診断した。入院時 NIHSS score は0～6、7以上¹²⁾に分けた。患者全例に、心電図、経胸壁心臓超音波、頸部血管超音波を施行した。TOAST 分類は、small vessel occlusion と non-small vessel occlusion (large-artery atherosclerosis, cardioembolism, other causes を含む)に分けた。

脳血管造影は、患者あるいは家族にインフォームドコンセントを得て施行した。経験豊かな3人の脳卒中科医が施行した。Biplane DSA 装置 (Infinix VB, TOSHIBA Medical Systems corporation, Tokyo, Japan) を用いた。穿刺部位は上腕動脈あるいは大腿動脈で行い、カテーテルは上腕動脈の場合 4.0F Modified Simmonds カテーテル (テルモ社)、大腿動脈の場合 4.0 F John-Benson カテーテル (カテックス社) を、またガイドワイヤーは 0.035 inch (テルモ社) を第一選択で使用した。血栓を防止する目的で、500 ml のフラッシュ用生理食塩水にヘパリンを5000単位、100 ml の造影剤 (イオパミドール) にヘパリンを1000単位混注した。全例、造影剤の量、カテーテル操作時間、透視時間を記録した。

DWI は、1.5 テスラ MRI 装置を使用して single shot echo planner 法で撮像した。撮像条件は、8000 / 70.4 (TR/TE), FOV 240 mm, matrix 128 × 192, slice thickness 6 mm, b 値は 0 および 1000 s/mm² を用いた。

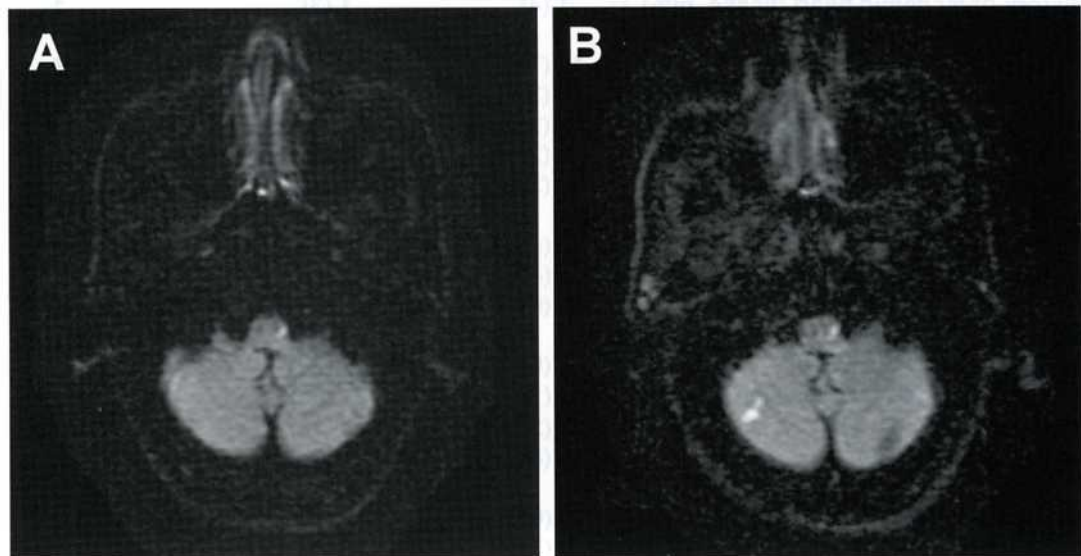


Fig. 1. A 75-year-old male presented with lateral medullary syndrome. Stroke subtype was non-small vessel occlusion. NIHSS score on admission was 1. Vascular risk factor was current smoking. The procedure was performed via femoral artery and required the 80 ml of contrast medium. Length of procedure was 71 minutes and fluoroscopy time was 29.3 minutes.

A : Diffusion-weighted imaging before cerebral angiography.

B : Diffusion-weighted imaging after cerebral angiography demonstrates a new lesion in the right cerebellar hemisphere.

CAG後のDWI新虚血巣の有無で、陽性群と陰性群の2群に分けた。統計処理ソフトはStatView 5.0を用いた。年齢、入院時NIHSS score、造影剤の量、カテーテル操作時間、透視時間はMann-Whitney U検定、それ以外はchi-square検定を実施した。DWI新虚血巣陽性群と陰性群を区別するために、透視時間における感度・特異度曲線を用いて解析を行った。さらに、単変量解析で $p < 0.10$ (年齢、性別)、血管系危険因子 (高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動)、従来指摘されているCAGとDWI新虚血巣との関連因子 (造影剤の量)、感度・特異度曲線で解析した至適透視時間を独立因子として、多変量解析を行った。 $p < 0.05$ を有意

差ありと判断した。

結 果

急性期脳梗塞および一過性脳虚血発作患者、連続56例が前向きに登録された。平均年齢は 65.0 ± 9.0 歳 (36-90歳)、男性は34人 (61%)であった。発症から1回目のDWI撮像までの平均時間は、 10.0 ± 11.8 時間 (0.5-47.8時間)、発症から2回目のDWI撮像までの平均時間は、 48.0 ± 31.4 時間 (10.0-144時間)であった。発症からCAG施行までの平均時間は、 21.1 ± 25.8 時間 (1.8-96時間)であった。

1回目のDWI撮像から2回目のMRI撮像

Table 1. Baseline Patient Characteristics

| | new DWI lesions | | p value |
|---|-----------------|-----------------|---------|
| | positive (n=24) | negative (n=32) | |
| Symptomatic n(%) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Age, mean \pm SD, years | 69.8 \pm 11.3 | 61.9 \pm 11.3 | 0.043 |
| Female gender n(%) | 13 (54) | 9 (28) | 0.048 |
| History of stroke n(%) | 6 (25) | 7 (22) | 0.784 |
| History of ischemic heart disease n(%) | 1 (4) | 1 (3) | 1 |
| Risk factors n(%) | | | |
| Hypertension | 17 (71) | 22 (69) | 0.867 |
| Diabetes Mellitus | 8 (33) | 9 (28) | 0.675 |
| Hyperlipidemia | 9 (38) | 16 (50) | 0.352 |
| Atrial fibrillation | 6 (25) | 3 (9) | 0.151 |
| Smoking | 9 (38) | 20 (63) | 0.064 |
| NIHSS score on admission n(%) | | | 0.084 |
| 0-6 | 13 (54) | 25 (78) | |
| 7- | 11 (46) | 7 (22) | |
| TIA n(%) | 0 (0) | 4 (13) | |
| Stroke subtype n(%) | | | 0.009 |
| Small vessel occlusion | 0 (0) | 7 (22) | |
| Non Small vessel occlusion | 24 (100) | 21 (66) | |
| Antiplatelet used n(%) | 6 (25) | 4 (13) | 0.298 |
| Warfarin used n(%) | 2 (8) | 2 (6) | 1 |
| Approach for catheter n(%) | | | <0.001 |
| femoral artery | 15 (63) | 4 (13) | |
| brachial artery | 9 (38) | 28 (88) | |
| Mean contrast medium, ml mean \pm SD | 93.9 \pm 34.7 | 87.8 \pm 22.4 | 0.798 |
| Mean length of procedure, min mean \pm SD | 63.1 \pm 21.6 | 43.7 \pm 14.2 | <0.001 |
| Mean fluoroscopy time, min mean \pm SD | 26.5 \pm 13.0 | 14.9 \pm 5.9 | <0.001 |

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale SD : Standard Deviation

TIA : Transient ischemic attack DWI : diffusion-weighted imaging

までの NIHSS score 4 以上増加した症例は 1 例も認めなかった。CAG 後に DWI 新虚血巣は 24 例 (42.9%) に認めた。CAG 後に新たな神経学的合併症は認めなかった。代表例を示す (Fig. 1)。症例は延髄外側症候群を呈した 75 歳男性である。脳卒中と虚血性心疾患の既往はなく、血管系危険因子は喫煙あり。脳梗塞の病型分類は、non-small vessel occlusion で、入院時 NIHSS score は 1。発症前に抗血小板薬やワルファリンの服用はなかった。カテーテルのアプローチ方法は大腿動脈より行い、80 ml の造影剤を要した。カテーテル操作時間は 71 分、透視時間は 29.3 分であった。1 回目の DWI で左延髄外側に梗塞巣を認め、CAG 後の DWI で右小脳半球に新虚血巣が出現した。

患者背景と関連因子について Table 1 に示す。年齢 (陽性群平均 69.8 ± 11.3 歳 vs. 61.9 ± 11.3 歳, $p = 0.043$)、女性 (54 % vs. 28 %, $p = 0.048$)、non-small vessel occlusion (100% vs. 66 %, $p = 0.009$)、大腿動脈アプローチ (63% vs. 13%, $p < 0.001$)、カテーテル操作時間 (63.1 ± 21.6 分 vs. 43.7 ± 14.2 分, $p < 0.001$)、透視時間 (26.5 ± 13.0 分 vs. 14.9 ± 5.9 分, $p < 0.001$) は 2 群間で有意差を認めた。脳卒中の既往 (25 % vs. 22 %, $p = 0.784$)、虚血性心疾患の既往 (4 % vs. 3 %, $p = 1$)、高血圧

(71 % vs. 69 %, $p = 0.867$)、糖尿病 (33 % vs. 28 %, $p = 0.675$)、高脂血症 (38 % vs. 50 %, $p = 0.352$)、心房細動 (25 % vs. 9 %, $p = 0.151$)、喫煙 (38 % vs. 63 %, $p = 0.064$)、入院時 NIHSS score 7 以上 (46 % vs. 22 %, $p = 0.084$)、抗血小板薬の服用 (25 % vs. 13 %, $p = 0.298$)、ワルファリンの服用 (8 % vs. 6 %, $p = 1$)、造影剤の量 (93.9 ± 34.7 vs. 87.8 ± 22.4 , $p = 0.798$) は 2 群間で差がなかった。陽性群と陰性群を区別する透視時間を感度・特異度曲線を用いて解析した。透視時間 17 分で区別出来た (感度 66.6%, 特異度 68.8%) (Fig. 2)。多変量解析では、17 分を越える透視時間のみが CAG 後の DWI 新虚血巣における独立した危険因子であった (オッズ比 9.355, 95% 信頼区間 1.800–48.626, $p = 0.0078$)。年齢 (1.037, 0.974–1.104, $p = 0.2614$)、女性 (4.126, 0.977–17.427, $p = 0.0538$)、高血圧 (1.087, 0.250–4.720, $p = 0.9112$)、糖尿病 (1.444, 0.341–6.120, $p = 0.6176$)、高脂血症 (0.327, 0.069–1.541, $p = 0.1575$)、心房細動 (4.759, 0.693–32.680, $p = 0.1125$)、造影剤の量 (1.005, 0.979–1.032, $p = 0.7206$) では有意差を認めなかった (Table 2)。以上より、透視時間が CAG 後の DWI 新虚血巣の出現と強い関連がみられることが分かった。

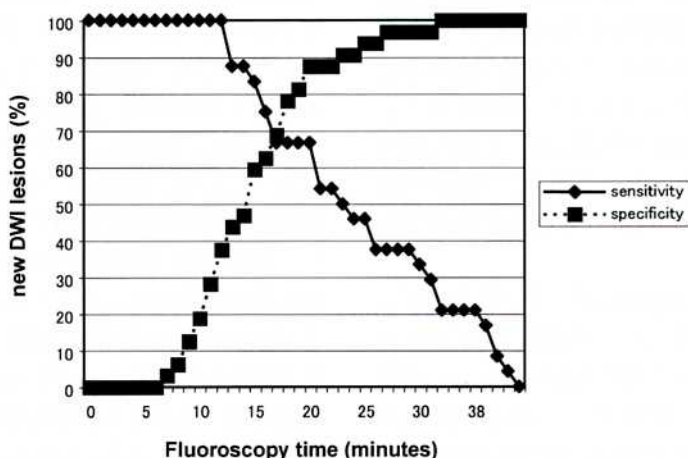


Fig. 2. Sensitivity and specificity analysis demonstrates 17 minutes to discriminate the positive from negative group (sensitivity 66.6% and specificity 68.8%).

Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis For New DWI Lesions After Cerebral Angiography

| | OR | 95%CI | p value |
|----------------------------------|-------|--------------|---------|
| Age | 1.037 | 0.974-1.104 | 0.2614 |
| Female gender | 4.126 | 0.977-17.427 | 0.0538 |
| Hypertension | 1.087 | 0.250-4.720 | 0.9112 |
| Diabetes Mellitus | 1.444 | 0.341-6.120 | 0.6176 |
| Hyperlipidemia | 0.327 | 0.069-1.541 | 0.1575 |
| Atrial fibrillation | 4.759 | 0.693-32.680 | 0.1125 |
| Amount of contrast medium used | 1.005 | 0.979-1.032 | 0.7206 |
| Fluoroscopy time over 17 minutes | 9.355 | 1.800-48.626 | 0.0078 |

OR: Odds Ratio CI: Confidence Interval

考 察

急性期脳梗塞および一過性脳虚血発作患者において、CAGとDWI新虚血巣の出現について検討した。本研究の結果は(1)DWI新虚血巣は42.9%に認めた。(2)17分を越える透視時間がCAG後のDWI新虚血巣における独立した危険因子であった。

脳血管造影によるDWI新虚血巣の出現の原因として、カテーテル操作により動脈壁からの血栓の遊離とカテーテル内に新たな血栓が形成され、それが脳動脈へ流れ脳虚血を起こすことが考えられる。動脈硬化が強いほどDWI新虚血巣を生じる可能性は高いものと推測される。本研究でも脳梗塞のタイプで検討すると、small vessel occlusionの患者には、1例もDWIで陽性患者はなかった。これは、small vessel occlusionの患者がそれだけ動脈硬化が少ないためであろう。

今回の検討で、透視時間が一番の危険因子であることが明確となった。透視時間が長いということは、カテーテル操作時間が長いこととはほぼ同様である。そのためカテーテル操作が長いことが、動脈壁からの血栓の遊離の可能性を高め、またカテーテル内に新たな血栓が形成される可能性も高める要因となる。ゆえに、DWI

新虚血巣の出現の一番の危険因子となったのであろう。

診断目的のCAGにおけるDWI新虚血巣の出現についての検討では、0⁴⁾~30%⁵⁾と報告されている。Bendszusら³⁾は、DWI新虚血巣を23%に認め、vasculopathyを有する症例で頻度が高く、カテーテル誘導の難易度、造影剤の量、透視時間、カテーテル使用数で有意差があったと報告している。間中ら⁵⁾は、DWI新虚血巣を30%に認め、動脈硬化性病変または動脈硬化の危険因子を有する症例で頻度が高く、ガイドワイヤー操作などの手技的な問題や大動脈弓部の動脈硬化性病変からの塞栓などを要因として挙げている。Chuahら⁶⁾は、DWI新虚血巣を15%に認め、要因として1時間を越えるカテーテル操作時間、造影剤の量、CAG施行者の技術の差、高齢者、カテーテル使用数について述べている。Katoら⁷⁾の検討では、DWI新虚血巣は診断目的でCAGを施行した症例の20%、内頸動脈のballoon occlusion testを施行した症例の56%にみられたと報告している。その中でintervention自体がDWI新虚血巣出現のリスクであり、カテーテル操作時間、カテーテル使用数、造影剤の量や種類の影響はなかったと述べている。近年、Cosottiniら⁸⁾は、頭蓋内血管内形成術を施行した患者の30%にDWI新虚血巣を認めたと報告した。従来の報告は、対

象が脳腫瘍、動脈瘤、脳動静脈奇形、頸動脈狭窄などであり、急性期脳血管障害患者のみを対象とする報告はない。

本研究は診断目的のCAGにも関わらず、42.9%と高頻度であった。しかしながら、新たに神経徴候を呈した例は1例もなかった。急性期の虚血性脳血管障害患者では、凝固が亢進していることが知られている¹³⁾。そのため血栓が出来やすく、今回の検討でDWI新虚血巣の出現が高率であったのかもしれない。また、対象が急性期脳梗塞および一過性脳虚血発作患者であり、無症候性の再発性病変が含まれている可能性もある。

本研究では、透視時間が長くなるほどCAG後のDWI新虚血巣の出現頻度が高くなり、これまでの報告と一致する³⁾。Bendszusら³⁾の報告と比較し、本研究のDWI新虚血巣陽性群における透視時間は長かった(平均26.5分vs. 17.0分)。本研究の結果から、高齢、カテーテル誘導の難易度、大腿動脈からのアプローチが、透視時間に影響を及ぼしているものと考えられた。

造影剤の量とCAG後のDWI新虚血巣との関連については、従来の報告で指摘されている³⁾。しかしながら、本研究において造影剤の量はCAG後のDWI新虚血巣に関連する因子ではなかった。Bendszusら¹⁴⁾の報告では、ヘ

パリンを混注したフラッシュ用生理食塩水や造影剤の使用が、CAG後の無症候性虚血巣の出現を減少させるのかもしれないと述べている。我々もまた、CAG中に血栓防止¹⁵⁾のためにヘパリンを混注した生理食塩水や造影剤を使用した。ゆえに、CAG中にヘパリンを含んだフラッシュ用生理食塩水や造影剤の使用は、医原性の不慮な脳血管合併症を防止する重要な役割を果たすかもしれない。

本研究のlimitationは、当科に入院した急性期脳梗塞および一過性脳虚血発作患者全例にCAGを施行しているわけではなく、CAGを行った患者にバイアスが入っている可能性があげられる。対象に高齢者の動脈硬化の強い患者が多くなれば、DWI新虚血巣の出現頻度は高率になるかもしれない。それと、CAG施行者の技術の差が挙げられるが、本研究は経験豊かな脳卒中科医により施行されているため問題ないであろう。

結 語

17分を越える透視時間がCAG後のDWI新虚血巣における独立した危険因子であった。脳虚血の出現を減少させるために、短時間で検査を行うよう注意を払わなければならない。

文 献

- 1) Dion JE, Gates PC, Fox AJ, et al.: Clinical events following neuroangiography: A prospective study. *Stroke* 18: 997-1004, 1987
- 2) Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ: Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke* 21: 209-222, 1990
- 3) Bendszus M, Koltzenberg M, Burger R, et al.: Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: A prospective study. *Lancet* 354: 1594-1597, 1999
- 4) Britt PM, Heiserman JE, Snider RM, et al.: Incidence of postangiographic abnormalities revealed by diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 21: 55-59, 2000
- 5) 間中 浩, 酒井秀樹, 永田 泉, 他: 脳血管撮影による微小塞栓の検討. *CI研究* 22: 217-222, 2000
- 6) Chuah KC, Stuckey SL, Berman IG: Silent embolism in diagnostic cerebral angiography: Detection with diffusion-weighted imaging. *Australas Radiol* 48: 133-138, 2004
- 7) Kato K, Tomura N, Takahashi S, et al.: Ischemic lesions related to cerebral angiography: Evaluation by diffusion

- weighted MR imaging. *Neuroradiology* 45 : 39–43, 2003
- 8) Cosottini M, Michelassi MC, Puglioli M, et al. : Silent cerebral ischemia detected with diffusion-weighted imaging in patients treated with protected and unprotected carotid artery stenting. *Stroke* 36 : 2389–2393, 2005
 - 9) Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. : Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS Stroke Study Group. *Stroke* 25 : 2220–2226, 1994
 - 10) Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, et al. : Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 31 : 1812–1816, 2000
 - 11) Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. : Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24 : 35–41, 1993
 - 12) DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, et al. : Progression in acute stroke : value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trial. *Stroke* 30 : 1208–1212, 1999
 - 13) Takano K, Yamaguchi T, Okada Y, et al. : Hypercoagulability in acute ischemic stroke : Analysis of the extrinsic coagulation reactions in plasma by a highly sensitive automated method. *Thromb Res* 58 : 481–491, 1990
 - 14) Bendszus M, Koltzenburg M, Bartsch AJ, et al. : Heparin and air filters reduce embolic events caused by intra-arterial cerebral angiography. A prospective, randomized trial. *Circulation* 110 : 2110–2115, 2004
 - 15) Marsh EE 3rd, Adams HP Jr, Biller J, et al. : Use of antithrombotic drugs in the treatment of acute ischemic stroke : A survey of neurologists in practice in the United States. *Neurology* 39 : 1631–1634, 1989