



Thèse

2019

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

L'imagerie et la prise en charge actuelle des accidents vasculaires cérébraux

Bouchez, Laurie

How to cite

BOUCHEZ, Laurie. L'imagerie et la prise en charge actuelle des accidents vasculaires cérébraux. 2019.
doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:131200](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:131200)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:131200>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:131200](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:131200)

Section de médecine Clinique

Département de radiologie et informatique
médicale
Service de neuroradiologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Karl-Olof LÖVBLAD

" L'imagerie et la prise en charge actuelle des accidents vasculaires cérébraux"

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Laurie BOUCHEZ

de

Lille (France)

Thèse n° 10967

Genève

2019



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Secrétariat des étudiants



DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Laurie BOUCHEZ

originaire de Lille, France

Intitulée :

L'imagerie et la prise en charge actuelle des accidents vasculaires cérébraux

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 28 novembre 2019

Thèse n° **10967**

Cem Gabay
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

DIPLOME DE DOCTORAT EN MEDECINE

28 Novembre 2019

Titre de la thèse : L'imagerie et la prise en charge actuelle des
accidents vasculaires cérébraux

Nom : **BOUCHEZ**
Prénom : **Laurie**

Directeur de thèse : Professeur Karl-Olof Lövblad

Résumé :

Le diagnostic et le traitement des accidents vasculaires cérébraux ont évolué au cours des deux dernières décennies. Le traitement par thrombolyse a changé le pronostic de ces patients. Ceci a nécessité le développement d'outils diagnostiques plus puissants pour évaluer l'état du parenchyme cérébral. L'évolution rapide et parallèle des techniques d'imagerie et de traitement endovasculaire a permis des progrès importants. L'IRM et le scanner permettent d'exclure une hémorragie puis de détecter une ischémie et d'évaluer l'état hémodynamique ainsi que la nature du caillot cérébral. La thrombolyse avait une fenêtre thérapeutique jusqu'à 4.5 heures. Les récentes publications ont démontré une supériorité et une action plus longue des techniques endovasculaires de revascularisation. L'outil diagnostique principal actuellement utilisé est le scanner qui permet de détecter aisément une hémorragie et de visualiser le caillot. Cette thèse évalue l'utilisation du scanner ainsi que sa capacité à déterminer la nature du thrombus.



Table des matières

I/ Introduction	5
A. La Définition de l'AVC	5
B. La physiopathologie de l'AVC	5
C. Les étiologies de l'AVC	5
1. L'AVC ischémique	5
2. L'AVC hémorragique	6
D. Les facteurs de risque de l'AVC	6
E. Le pronostic clinique de l'AVC	6
II/ Les techniques d'imagerie	7
A. La place du CT	7
B. La place de l'IRM	11
C. La place de l'IRM de diffusion	14
D. Le CT versus L'IRM	15
E. La place de l'imagerie vasculaire : l'angiographie	17
F. La valeur de l'artère hyperdense au scanner	17
III/ Le traitement de l'AVC	17
A. Avant 1990, absence de prise en charge	17
B. Arrivée du traitement : étude NINDS	17
1. Thrombectomie iv → NIHSS	17
C. Les premières études endovasculaires	18
1. passage de 3h à 4,5h	18
2. l'arrivée de la thrombectomie	18
3. le stent retriever et l'aspiration	19
D. Les études de 2013	23
E. Les études depuis 2015	23
IV/ L'étude réalisée à Genève avec une cohorte de patients	25
La place de l'imagerie dans la prise en charge de l'AVC : la visualisation du caillot sur le scanner natif et la localisation de l'occlusion à l'angio-CT	
- Quels patients bénéficieraient de quel traitement ?	
- Comment détecter ces patients, selon quels critères ?	
o CT	
o L'angiographie	
o La taille et la densité	
 <i>Théorie : Des caillots proximaux seraient plus à même d'être traités en première intention par voie endovasculaire et ainsi les plus distaux (de taille amoindrie) par voie soit intraveineuse soit médicamenteuse.</i>	
VI/ Conclusion	26

REMERCIEMENTS

Au Pr. Karl-Olof LÖVBLAD, mon directeur de thèse,

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement au cours de ma formation en Radiologie et de l'intérêt que vous m'avez transmis pour le Neuroradiologie. Permettez-moi de vous exprimer ma plus profonde et sincère gratitude.

A ma famille,

Je vous remercie pour votre soutien constant, vos conseils et encouragements tout au long de ma formation universitaire et post graduée. Merci à mon père, Richard, pour avoir toujours su répondre présent en cas de besoin et pour avoir eu la patience de lire et corriger cette thèse. Merci à ma mère, Marie-Pascale, pour son écoute, sa tendresse et pour avoir toujours su trouver les mots qui m'ont permis de croire en moi tout au long de ma formation. Merci à mon grand-frère, Hadrien, pour avoir été un moteur et un exemple.

A mes ami(e)s,

Je vous remercie pour votre soutien constant dans les moments difficiles de mon travail.

A Brigitte Beulant,

Je vous remercie pour votre soutien et pour avoir relu et corrigé cette thèse.

I/ Introduction

A. La Définition de l'AVC

L'Accident Vasculaire Cérébral est défini par un déficit neurologique, d'apparition brutale, dû à une ou plusieurs lésions vasculaires focales telles qu'une ischémie ou une hémorragie cérébrale.

- L'AVC ischémique est, de loin, le plus fréquent et représente environ 80% de tous les AVC. Celui-ci est causé par l'occlusion localisée d'un vaisseau par un thrombus ou une plaque d'athérome conduisant à un arrêt de la perfusion (apport en oxygène et en glucose) du territoire normalement irrigué par celui-ci, entraînant un effondrement des processus métaboliques dans ce territoire. (1)
- L'AVC hémorragique, 15%, a pour origine la rupture d'un vaisseau.(2)
- L'AVC résultant d'hémorragies méningées s'élève à 5%. (3)

La symptomatologie varie en fonction du territoire cérébral touché.

Les plus fréquemment retrouvés sont :

- des troubles moteurs (hémiplégie) et sensitifs,
- une aphasie, une apraxie, une dysarthrie,
- une hémianopsie partielle ou complète,
- des troubles de la conscience et une confusion
- des vertiges, céphalées inhabituelles et résistantes aux anti-douleurs, une diplopie, une ataxie.

B. La physiopathologie de l'AVC

Après interruption de l'apport sanguin, suite à l'occlusion ou l'hypoperfusion d'un vaisseau cérébral, survient, en l'espace de quelques minutes, la **mort neuronale** irréversible au centre de l'aire infarctée.

A contrario, à la périphérie de l'aire infarctée, appelée **pénombre ischémique**, le tissu cérébral est fonctionnellement altéré mais encore viable en raison de l'apport sanguin effectué par des vaisseaux collatéraux.

Cette zone de pénombre ischémique réversible peut se transformer en tissu infarcté suite à des lésions neuronales secondaires induites par une cascade biochimique délétère conduisant à des effets cytotoxiques et excitotoxiques si celle-ci n'est pas prise en charge à temps. On l'appelle donc également tissu à risque d'infarctissement additionnel.

C. Les étiologies de L'AVC

1. L'AVC ischémique (3)

L'hypertension en est le principal facteur de risque.

Les causes de l'occlusion sont :

- Les plaques d'athérome.
- Les cardiopathies emboligènes telles que :
 - o les infarctus du myocarde,
 - o valvulopathies,
 - o arythmie par fibrillation auriculaire,
 - o antécédent d'infarctus du myocarde.
- Les maladies des petites artères perforantes (lacune) : donnent des infarctus lacunaires via un processus artério-thrombotique.
- Les autres origines plus rares telles que :
 - o La prise d'oestroprogestatifs,

- Les lésions des artères cervicales,
- Artérites inflammatoires ou infectieuses,
- Dissection artérielle (chez le sujet jeune <60 ans).
- Infarctus lié à des phénomènes hémodynamiques.

Les deux principaux mécanismes à l'origine de ces AVC sont par :

- occlusions thrombo-emboliques.
- infarctus lié à des phénomènes hémodynamiques.

2. L'AVC hémorragique

Les causes les plus fréquentes sont :

- Hypertension artérielle.
- Malformations vasculaires, artério-veineuses, anévrismes artériels (2% de la population est porteuse d'un anévrisme sacculaire d'après le Harrison).
- Angiopathie amyloïde (amylose restreinte aux vaisseaux cérébraux).
- Traitement anticoagulant (entraînant une complication par hémorragie intra parenchymateuse).

D. Les facteurs de risque de l'AVC

Ceux-ci sont en corrélation avec les facteurs de risque cardiovasculaire du fait qu'ils relèvent d'un accident d'origine vasculaire.

Ils sont nombreux. On compte parmi eux :

- Hypertension artérielle
- Tabagisme
- Diabète
- Hyperlipidémie
- Surconsommation d'alcool
- Obésité
- Sédentarité
- Certains troubles cardiaques (notamment la fibrillation auriculaire)
- Les sténoses de l'artère carotide interne supérieure à 50% (aspirine en prévention)
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
- Hormonale : Pilule, grossesse, ménopause
- Hypercoagulopathies
- Stress

E. Le pronostic de l'AVC

La gestion des patients (4), après l'admission à l'hôpital, demeure un élément clé de la prise en charge globale. Il est aussi important que les traitements administrés en aigu.

Les composants de cet aspect du traitement, en corrélation avec les interventions de courte durée pour restaurer la perfusion, peuvent améliorer les résultats en diminuant les complications et accélérer la récupération d'un AVC. C'est pour cela que la mise en place d'unités de soins type « stroke units » a suffi à améliorer la prise en charge des patients et à améliorer leur survie.

Le risque de récurrence d'un AVC est de 4% après le premier mois, puis de 12% à 1 an. Par la suite, le risque diminue à environ 5% par année(5).

Après 1 à 5 ans suite à un AVC/AIT, la pathologie cardiovasculaire devient la cause majeure de décès et reflète la nature généralisée de l'athérothrombose.

Les facteurs prédictifs les plus importants de mortalité à 1-5 ans après un AVC sont : l'âge et l'insuffisance cardiaque. L'histoire d'une athérosclérose symptomatique est un autre facteur prédictif (AIT, AVC; insuffisance artérielle des MI , maladie coronarienne).

Les syndromes lacunaires sont prédicteurs d'une survie prolongée.

À 5 ans, la survie est de 40% et la moitié des survivants sont dépendants.

Le nombre total d'AVC en Suisse est de 15 000/année. (6)

La mortalité est de l'ordre de 23% à 30 jours.

Le Pronostic pour l'AVC en Suisse est de (6):

- 30-40 % sans invalidité
- 30-40% en institution
- 30% environ décèdent dans les premiers 6 mois.

II/ Les techniques d'imagerie

A. La place du CT

Avant l'avènement du scanner à rayons X, le diagnostic de tout déficit neurologique reposait uniquement sur des bases cliniques. Au début son introduction, le scanner a initialement servi à mettre en évidence des phénomènes de masse tels que des hématomes. Son rôle dans le diagnostic aigu des AVC a été initialement d'exclure d'autres pathologies. Actuellement, le scanner a un rôle essentiel dans le diagnostic de l'AVC, en montrant entre autres les signes aigus d'AVC tels que l'artère hyperdense (p.ex l'artère cérébrale moyenne ou basilaire) (7).

En effet, même sans argument ou signe clinique clair, les neuroradiologues peuvent trouver des signes radiologiques en faveur d'un AVC dès les six premières heures du début des symptômes avec une certitude allant de modérée à certaine.(8) La connaissance des signes aigus d'AVC au scanner a permis de changer, de manière importante, la gestion de ces cas.

Additionnellement, la disponibilité du scanner, sa rapidité d'emploi et d'obtention des images font de lui l'instrument de choix pour mettre en évidence un AVC dans la plupart des hôpitaux. En plus de permettre de détecter les signes aigus discutés ci-dessous, le scanner a joué un rôle important dans la sélection des patients dans les premières études de thrombolyse: effectivement, on a pu constater que la présence d'un AVC constitué de grande taille était souvent une contre-indication au traitement pharmacologique puisque celui-ci entraînait dans ce cas un nombre augmenté d'hémorragies cérébrales fatales. (9). Pendant de nombreuses années, un scanner sans mise en évidence d'une hémorragie suffisait à initier le traitement chez un patient avec de fortes suspicions cliniques d'AVC. Toutefois, en raison des informations limitées données par un scanner non injecté (absence d'image vasculaire, absence d'évaluation de la pénombre et de l'état de perfusion cérébrale), beaucoup de groupes de recherche ont vite prôné l'introduction de techniques d'imagerie plus complètes qui comprennent une visualisation de l'arbre vasculaire et de l'état hémodynamique du tissu cérébral. Pour la technologie scanner, c'est l'introduction de machines permettant l'acquisition rapide de nombreuses coupes contiguës qui a permis le développement des techniques d'angio-CT et de CT de perfusion.

Le score ASPECTS est une méthode systématique, robuste et pratique qui a été développée dans l'analyse des scanners et qui a montré de meilleurs résultats pour diagnostiquer un AVC que la règle du 1/3 de l'artère cérébrale moyenne précédemment utilisée.(10)

Les signes précoces des CT permettraient de différencier les zones de pénombres pré-infarctiques des zones infarctiques, afin de déterminer la prise en charge ultérieure.

Les patients présentant des zones de pénombres pourraient bénéficier de thrombolyse à l'inverse de ceux qui ne présentent que des zones infarctiques où la

question de la revascularisation du territoire se poserait alors. Parmi les signes précoces du scanner, on compte le signe de l'artère hyperdense, la disparition de la différenciation entre la matière blanche et grise, l'effacement des sillons ainsi qu'une hypodensité débutante.

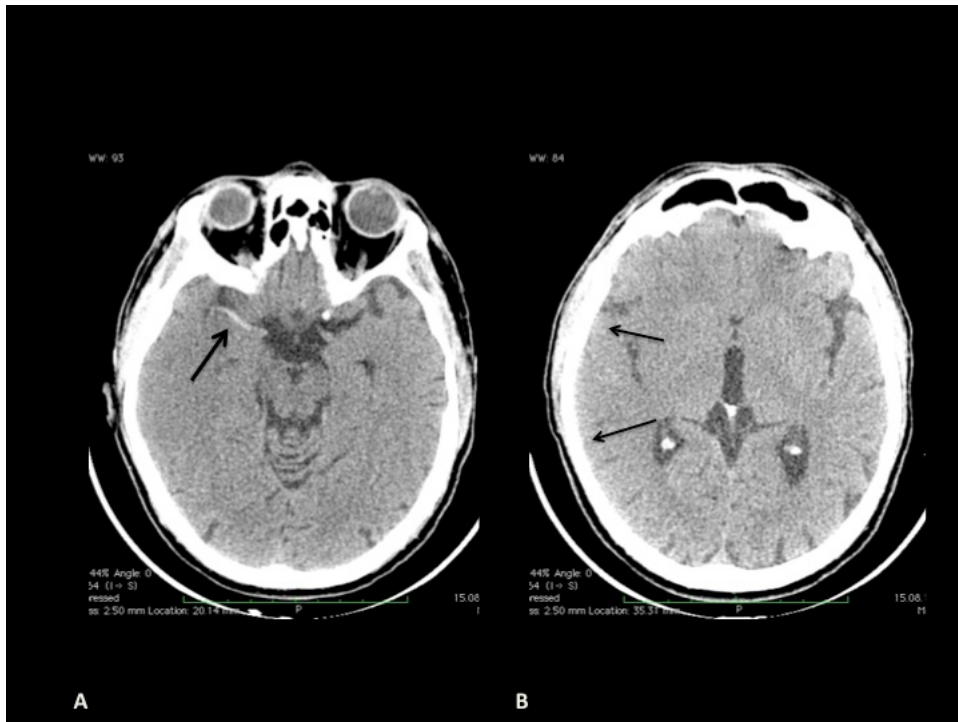


Image 1 :

Patient avec un AVC hémisphérique droit : présence d'un signe de l'artère hyperdense de l'artère cérébrale moyenne droite sur le CT natif (A : flèche), ainsi que d'une perte de la différenciation entre le cortex et la matière blanche et un effacement des sillons de la corticalité à droite (B : flèches).



Image 2 :

Même patient : occlusion au niveau de l'artère cérébrale moyenne droite visible sur l'angio-CT (C).



Image 3 :
 Comparaison entre le CT en phase aiguë (E) et celui en phase finale: la zone d'hypodensité et d'effacement des sillons correspond bien à l'infarctus final (F). Le patient a également bénéficié d'une craniectomie décompressive à droite.

L'utilisation des cartes de perfusion permet de démontrer la présence ou l'absence d'une altération de l'hémodynamique locale.

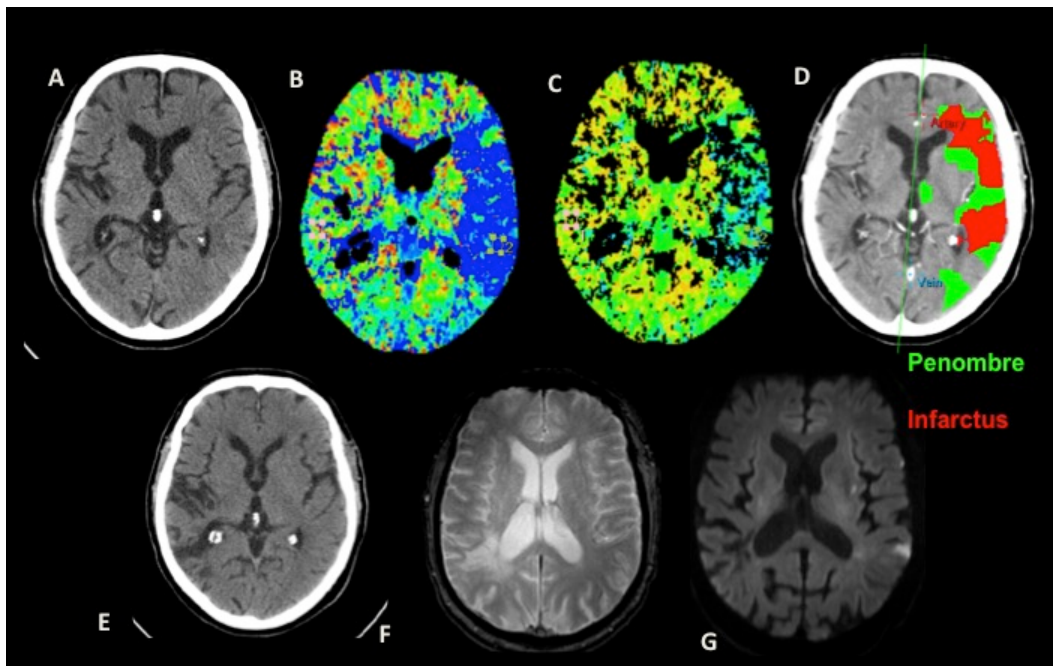


Image 4 :
 Utilisation de cartes de perfusion chez un patient se présentant avec une aphasie : pas de lésion hémorragique (A), présence d'une hypoperfusion sur les cartographies (B,C,D). Le scanner du lendemain ne montre ni hémorragie ni évidence d'AVC majeur (E), image de type T2* confirmant l'absence d'hémorragie. La diffusion montre de petites lésions corticales (G).

D'autres techniques de reconnaissance des dommages ischémiques réversibles tels que le DWI PWI sont demandées pour améliorer le diagnostic de l'AVC aigu et sa prise en charge.(11)

Au CT, le signe de l'artère hyperdense est associé à un plus mauvais pronostic car il est un signe positif prédictif de la présence d'un AVC en évolution.

En appliquant ces méthodes pour le diagnostic précoce de l'AVC, la thrombolyse iv devrait être bénéfique pour les patients avec cette pathologie .(12)

A l'avenir, des techniques CT telles que l'imagerie de type dual énergie devraient permettre d'étudier plus précisément le caillot. Effectivement, cette technique a déjà permis de montrer son utilité chez des patients avec AVC ayant subi une thrombolyse puisque, dans la phase post-traitement, cette technique permet de différencier une extravasation de contraste d'un ramollissement secondairement hémorragique.

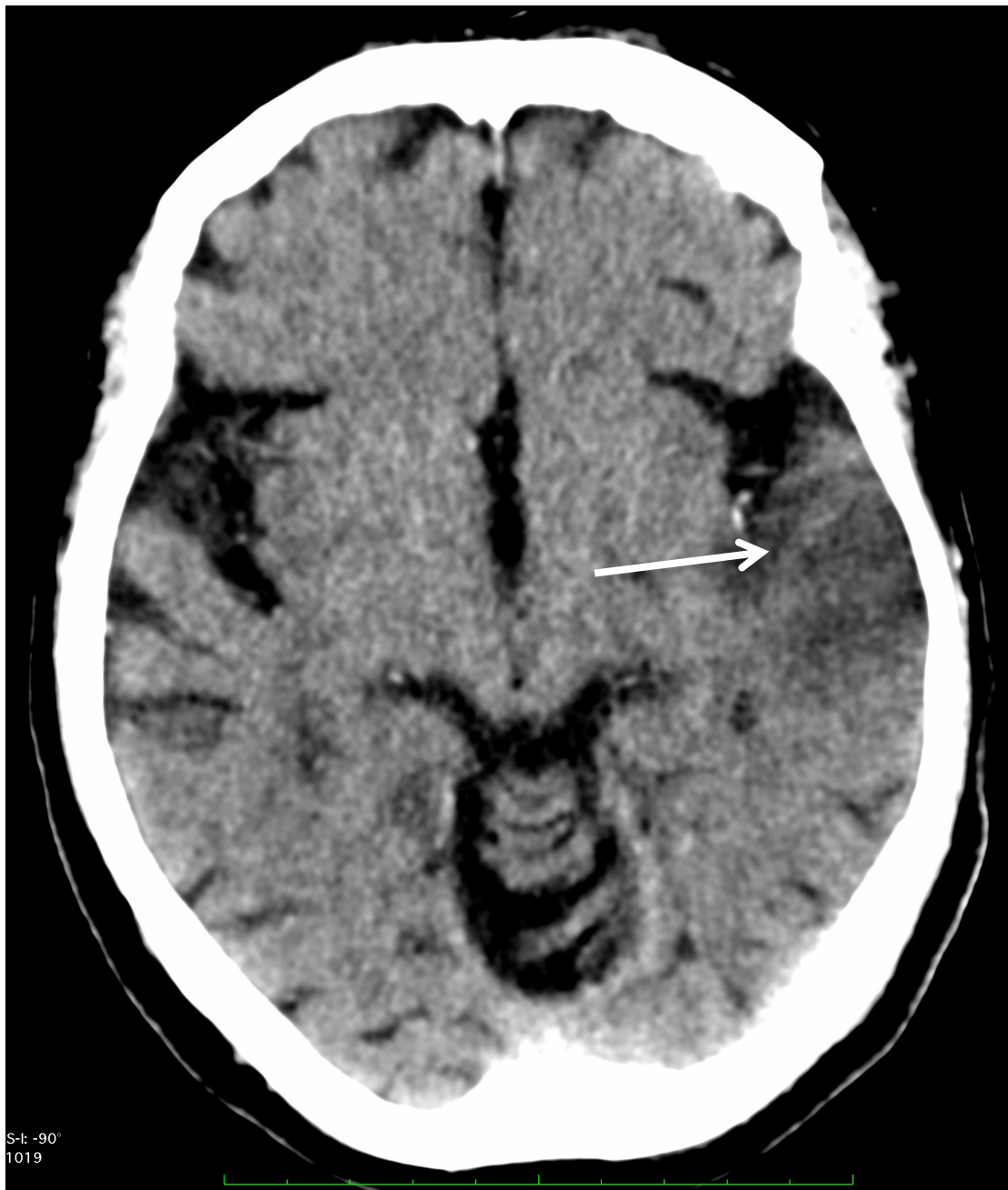


Image 5:

Image de type VNC du caillot (image post-contraste): on voit le caillot au niveau de la fissure sylvienne à gauche.

B. La place de l'IRM

Etant donné les limites du CT citées ci-dessus, il est vite devenu évident qu'une méthode alternative de détection des AVC serait nécessaire afin d'instaurer un traitement efficace. Toutefois, l'IRM traditionnelle (avec séquences pondérées en T1 ou T2) permet une vision plus précise de la lésion. L'IRM reste toutefois un examen trop chronophage au début de son utilisation, les protocoles d'examen complets du cerveau pouvant durer entre 30 et 60 minutes. Ceci a changé avec la mise au point des techniques d'imagerie rapide à base d'équipement echo-planar imaging (EPI). Les techniques EPI ont permis globalement d'accélérer les temps d'acquisition de manière significative. C'est pourquoi celles-ci ont été rapidement utilisées pour implémenter les techniques dites d'IRM de diffusion (Diffusion-weighted Imaging ou DWI) en première intention par rapport à l'IRM standard qui est rapidement mise de côté. Mise au point par Le Bihan en 1986 (13), l'IRM de diffusion eut de la peine à s'implanter en milieu clinique pour des raisons principalement techniques (effectivement les séquences de diffusion détectent le mouvement et y sont donc très sensibles). C'est avec la mise au point de techniques IRM rapides, comme les techniques echo-planar, que son implémentation put se faire en clinique avec succès. L'image de diffusion est acquise avec une pondération en diffusibilité, appelée facteur b allant souvent de 0 (correspondant à une image de type T2) à 1000 (l'image avec la sensibilité maximale à la diffusion). Ces images sont combinées pour former la cartographie de type coefficient de diffusion apparent (ADC). Les images de type diffusion avec valeur de b maximale sont utilisées pour déterminer la présence ou non d'une lésion ischémique aiguë qui sera vue en hyper signal. La cartographie ADC va pouvoir déterminer si on est en présence d'un AVC avec hypo signal ou non. On part de l'idée que, dans le tissu cérébral ischémique, on a d'abord un œdème cytotoxique durant lequel la quantité d'eau locale n'est pas augmentée (donc pas de changement visible sur les images en T2) mais, qu'il y a un changement de répartition de l'eau entre les compartiments intra et extra cellulaires qui entraîne une diminution du mouvement de l'eau locale- cette diminution de mouvement entraîne un plus fort signal sur les images DWI à valeur de b maximale et un hyposignal sur les cartographies ADC.

Cependant, un protocole IRM clinique complet avec perfusion et images anatomiques mettra toujours près de 30 minutes contre 10 à 15 pour un protocole CT équivalent.

Ainsi, puisque le temps compte, le scanner s'est imposé par son utilisation plus rapide.

En 1992, un article (14) explique l'utilisation clinique prometteuse de l'IRM de diffusion en mettant en évidence l'autodiffusion de l'eau comme une source de contraste sur les images IRM. La plupart des études ont été centrées sur le cerveau, essentiellement pour des raisons techniques. La diffusion est utile pour distinguer les différentes composantes de tumeurs cérébrales (régions kystiques, œdème, nécrose) à partir du noyau de la tumeur elle-même.

Ces études ont montré que la diffusion est anisotrope dans la substance blanche du cerveau (par exemple, en fonction de l'orientation du tube de fibres dans l'espace), en offrant de nouvelles perspectives sur les troubles de la myéline.

La diffusion est également considérablement modifiée dans les minutes suivant la lésion ischémique dans le cerveau de chat, ce qui peut avoir un impact considérable pour le diagnostic et la gestion des AVC hyper aigus. Effectivement, ceci prouve que la technique détecte, de manière aiguë, des lésions bien avant le scanner et bien dans la fenêtre thérapeutique.

Les applications futures de l'époque comprenaient la spectroscopie de diffusion localisée et l'imagerie de la température. (15)

L'accident vasculaire cérébral ischémique aigu peut maintenant être traité par thrombolyse précoce mais il reste à déterminer quels sont les patients qui ont les critères pour bénéficier de cette thérapeutique.

Bien que l'examen clinique et la tomodensitométrie (CT) combinés révèlent toutes les contre-indications majeures pour la thrombolyse, elles sont en deçà de l'identification de la population cible de recanalisation précoce. Ce sous-groupe de patients peut être caractérisé par une quantité considérable de tissus potentiellement récupérables du cerveau à risques.

Il est alors montré que les nouvelles imageries rapides par résonance magnétique (IRM), les techniques d'imagerie de diffusion (DWI) et l'imagerie de perfusion pondérée (PWI) sont prêtes pour détecter et définir les régions ischémiques du cerveau de manière fiable.(16)

En effet, sur le plan expérimental, une étude en 1990 avait déjà montré une bonne corrélation entre le ratio de l'intensité du signal pondéré en diffusion et les perturbations ischémiques du métabolisme énergétique, telles que détectées par spectroscopie. L'hypersignal de l'imagerie pondérée en diffusion dans les tissus ischémiques peut être lié à la température, en raison de l'accumulation rapide de l'eau de diffusion limitée dans l'espace intracellulaire (œdème cytotoxique) résultant de la décomposition de la pompe transmembranaire et / ou de pulsations cérébrales microscopiques.(17)

Les deux DWI et PWI sont fortement corrélés avec le score NIHSS de sévérité de déficit neurologique par 24 heures. Ces résultats pourraient avoir des implications importantes pour l'utilisation de l'IRM dans l'évaluation et la gestion des patients atteints d'un accident vasculaire cérébral aigu.(18)

Il est mis en évidence que la relation entre le NIHSS initial et le NIHSS à 24h est excellente.(19)

Une imagerie DWI normale chez des patients présentant des déficits évoquant un AVC devrait orienter une recherche de la cause non-ischémique de ces symptômes.

Cependant, plus de la moitié de ces patients présente cliniquement une cause ischémique. Les petits infarctus lacunaires du tronc cérébral peuvent échapper à la détection.

L'IRM de perfusion peut identifier certains patients atteints d'une ischémie cérébrale qui est symptomatique mais pas encore visible sur l'imagerie de diffusion.(20)

Sur les images des patients de 6 à 48 heures après l'apparition de l'AVC, le DWI fournit souvent des résultats cliniques potentiellement pertinents qui ne sont pas apparents sur l'IRM conventionnelle.(21)

Une étude faite en 1998 suggère, malgré le biais dû à la dépendance entre l'imagerie pondérée en diffusion et le diagnostic final, une sensibilité et une spécificité élevées pour l'écho-planaire de l'imagerie pondérée en diffusion dans le diagnostic de l'infarctus cérébral aigu, bien que des scanners négatifs n'aient pas exclu une pathogénie ischémique.(22)

L'IRM pondérée en diffusion est très précise pour poser le diagnostic dans les 6 heures de l'apparition des symptômes et est supérieure à la TDM et à l'IRM conventionnelle.(23)

L'IRM de diffusion montre des anomalies ischémiques chez près de la moitié des patients avec des attaques ischémiques transitoires cliniquement définies.

Le pourcentage de patients avec une lésion DWI augmente avec la durée totale des symptômes. Dans certains cas, les changements à l'IRM de diffusion peuvent être entièrement réversibles alors que, dans le reste des cas, des résultats de l'IRM de diffusion annoncent le développement d'un infarctus du parenchyme en dépit des symptômes cliniques transitoires. Enfin, les résultats de l'imagerie de diffusion ont une utilité clinique significative car ils changent fréquemment la localisation présumée et le mécanisme étiologique.(24) L'IRM de diffusion a également une très grande sensibilité pour des lésions ischémiques de plus petite taille.

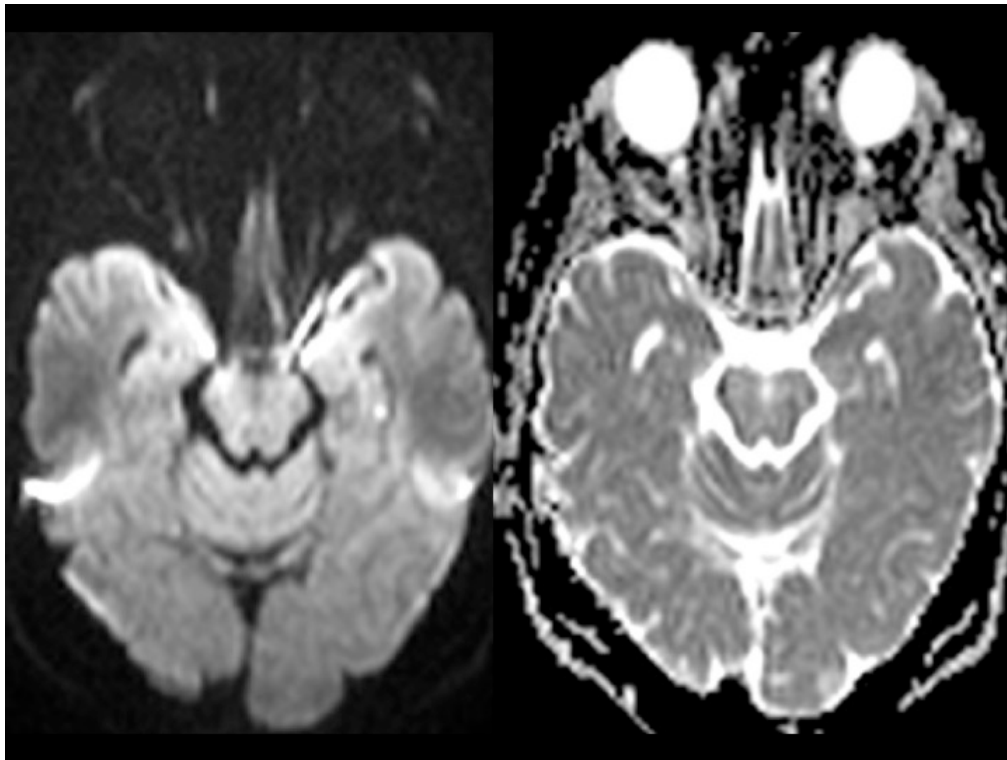


Image 6 :

Patient avec amnésie globale transitoire: l'IRM de diffusion montre une petite hyperintensité sur les images de diffusion avec valeur de b maximale (image de gauche) au niveau de l'hippocampe à gauche; on y note également une discrète diminution de l'ADC.

En conclusion, les deux imageries DW et PW sont importantes dans l'imagerie de l'AVC aigu. L'imagerie DW peut représenter de petits infarctus au-delà de la résolution spatiale de l'imagerie PW et l'imagerie PW peut représenter le tissu hypoperfusé encore viable qui n'est pas visible à l'imagerie DW. Les résultats démontrent que, chez presque tous les patients, l'infarctus se développe entre le 1er et 2ème jour.

Les tailles des premiers mésappariements de perfusion et diffusion sont significativement associées à la mesure de l'évolution de l'infarctus. Cependant, il est difficile de prévoir exactement la taille de l'infarctus final sur la base des différentes cartes de perfusion initiales et de l'imagerie DW bien que, en moyenne, la taille finale de l'infarctus soit proche de celle de la lésion initiale.

L'imagerie combinée DW et PW est un outil puissant pour évaluer l'hémodynamique d'accident vasculaire cérébral ischémique aigu.(25)

Les techniques de type T2* ou DWI permettent de montrer le caillot directement avec le signe dit SVS (susceptibility vessel sign).

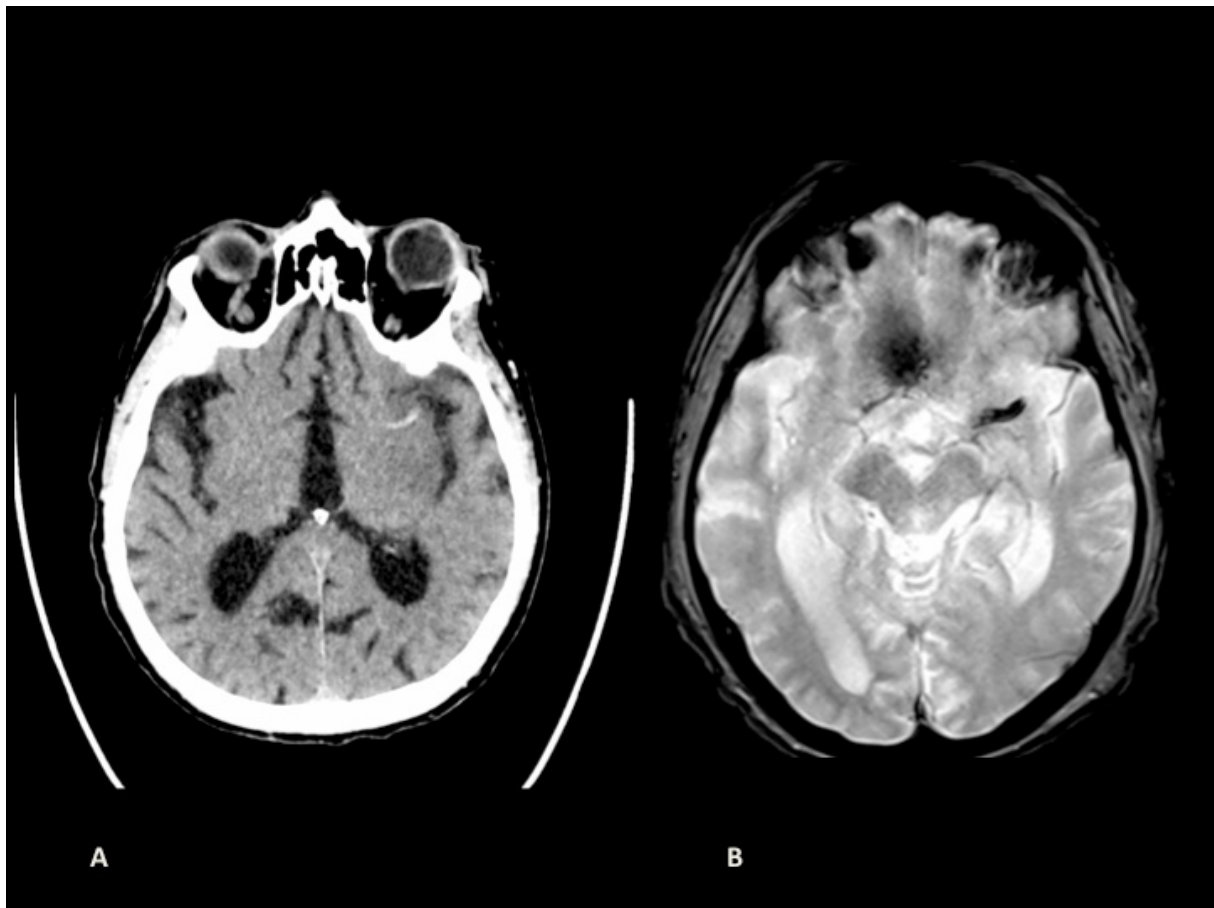


Image 7:

Image de type SWI: patient avec AVC sylvien gauche. Le scanner montre une artère cérébrale moyenne gauche hyperdense (A). L'IRM montre une image de signe SVS sur les images de type T2*.

C. La place de l'IRM de diffusion

L'imagerie magnétique de diffusion par résonance reflète la mobilité de l'eau à chaque point dans une image tomographique.

Un groupe a étudié la diffusion de l'eau du cerveau chez 18 volontaires sains afin d'identifier les différents facteurs qui peuvent influencer les mesures de diffusion in vivo. Les résultats montrent que la précision de la mesure et le coefficient de diffusion mesurés dépendent fortement des paramètres expérimentaux, en particulier, le temps d'écho et de diffusion, la synchronisation cardiaque et la direction du gradient de codage de diffusion.(26)

La littérature a montré la fiabilité de diagnostic avec une IRM de diffusion, une technique qui semble être un nouvel et puissant outil. Effectivement, l'IRM de diffusion peut, dans des cas précis, démontrer la présence de l'AVC dans les minutes qui suivent l'occlusion: un cas à 11 minutes après le début des symptômes a été documenté (27).

Celle-ci est utile pour le diagnostic, la gestion et même le suivi des patients présentant des signes cliniques compatibles avec un AVC aigu.

Les résultats sont encore plus concluants lorsque les patients sont examinés dans les 6 premières heures de l'apparition des symptômes, avec une spécificité évaluée à 100% et une sensibilité de 94%.

Ce résultat a un intérêt tout particulier lorsque l'on prend en compte le traitement neuroprotecteur pour ces patients qui peut être réalisé grâce ce nouvel outil diagnostic.

En outre, l'imagerie de diffusion suggère que les lésions ischémiques pourraient continuer à croître au-delà de ce délai strict de 6 heures. Dans certains cas, cela peut rendre possible une intervention dans les 24 heures après l'apparition des symptômes.

Ces séquences de diffusion pondérée peuvent fonctionner sur des IRM conventionnelles à faible champ et devraient ainsi rendre cette technique disponible dans la plupart des hôpitaux qui possèdent cet appareil et, non pas uniquement, dans quelques centres de recherche.(22)

La littérature montre que la persistance de la diminution du coefficient de diffusion apparent (ADC) dans les quatre premiers jours peut refléter un œdème cytotoxique en cours ou en progression à un degré plus élevé que l'œdème extracellulaire et la lyse cellulaire. Il faut définir l'évolution naturelle des changements de l'ADC pour fournir des informations importantes afin de distinguer le tissu récupérable et irrécupérable. Celui-ci peut être utile pour le suivi des interventions thérapeutiques.(28)

L'IRM de diffusion pondérée offre une précision supplémentaire pour le diagnostic rapide dans les 6 premières heures de l'apparition des symptômes et est supérieure à la TDM et à l'IRM conventionnelle.(23)

Aussi, après thrombolyse intra-veineuse, dans une étude de MP Marks, on trouvait que, chez 5/6 patients ayant bénéficié d'une lyse efficace, on trouvait des valeurs d'ADC plus élevées au niveau de la lésion ischémique (rADC, 1.46 +/- 0.19) après 24 - 36 heures. Ce n'était pas le cas après une thrombolyse inefficace ($p = 0.015$). (29). La reperfusion démontrée par la mesure du coefficient de diffusion a pu également être démontrée dans des cas traités par thrombolyse intra-artérielle (30).

Après de brèves périodes ischémiques, la normalisation de l'image de diffusion ne signifie pas nécessairement que le tissu est normal. Les neurones présentent déjà des preuves de dommages structuraux et de stress. Une coloration normale GFAP suggère que d'autres populations de cellules non neuronales peuvent compenser partiellement les fluides modifiés au moment de l'imagerie, malgré la présence d'une lésion neuronale. Ces observations suggèrent que la prudence est justifiée et que l'on ne peut pas uniquement compter sur DWI pour l'évaluation des lésions ischémiques.(31)

La combinaison de la clinique et de l'IRM de diffusion procure une meilleure prédiction de la récupération chez les patients ayant subi un AVC plutôt que n'importe quel autre facteur après l'admission à l'hôpital.(32)

D. Le CT vs L'IRM

En 1999, une étude montre que l'IRM de diffusion est plus sensible que le CT dans l'identification des AVC ischémiques aigus et peut visualiser des ischémies majeures plus facilement que le CT.(33) En 2000, une autre étude démontre une conclusion assez semblable.

Il est mis en évidence qu'en comparaison avec le CT, l'IRM de diffusion est plus précise pour l'identification de l'AVC aigu et est plus sensible pour la détection de plus de 33% des AVC lors de l'implication de l'artère cérébrale moyenne.

En outre, le volume de la lésion sur l'IRM de diffusion aiguë mais pas sur le CT aiguë, est fortement corrélé avec le volume de l'infarctus final.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer si ces avantages de l'IRM de diffusion sont cliniquement pertinents dans la gestion des patients avec AVC aigus.(34) Ces résultats sont toutefois confirmés par des publications similaires montrant une sensibilité proche de 100 % pour l'imagerie de diffusion (35, 36, 37).

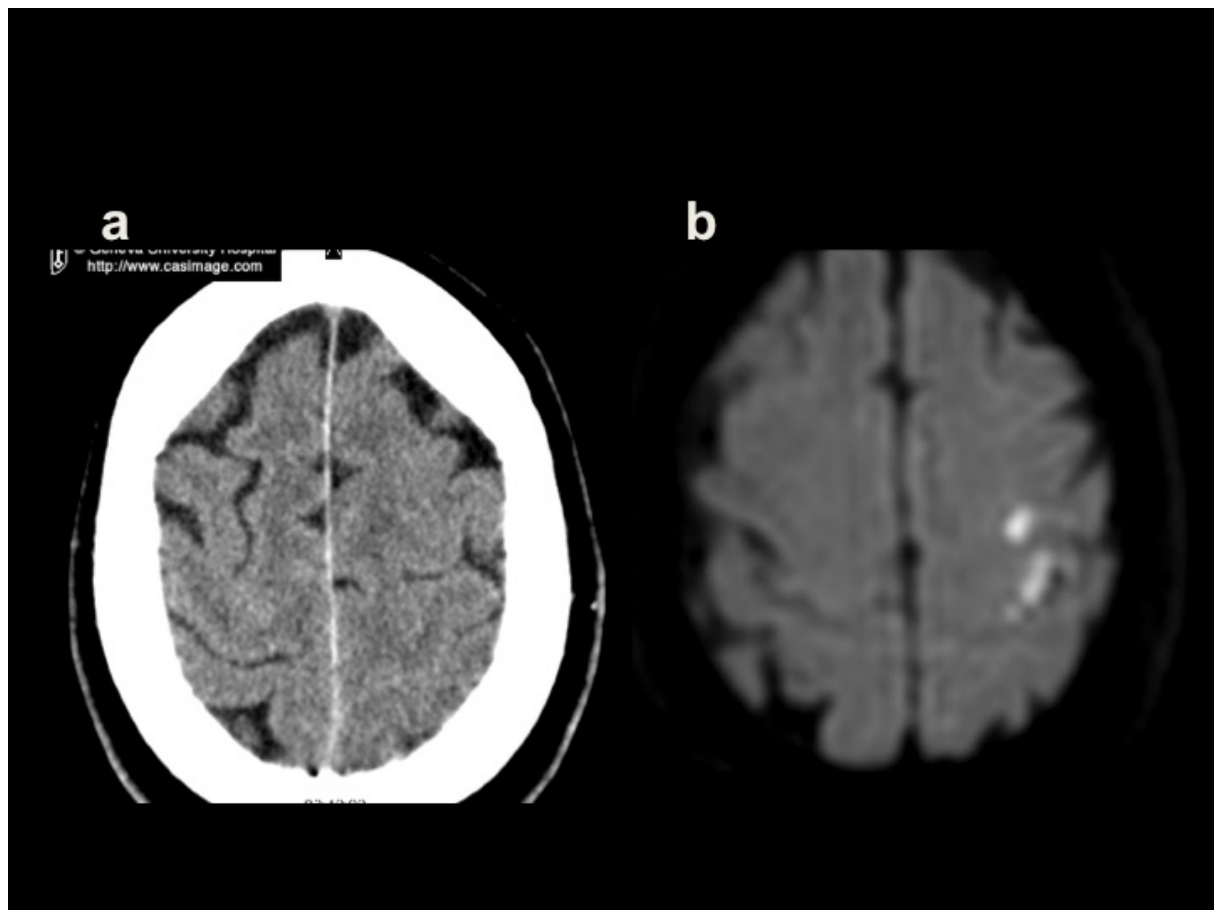


Image 8 :

Patient avec AVC sylvien gauche: l'image du CT montre un léger effacement des sillons au niveau du vertex à gauche alors que l'IRM de diffusion (B) montre clairement des hyperintensités corticales à gauche compatibles avec un AVC.

En 2004, une étude met en évidence que l'IRM est tout aussi exacte que le CT en ce qui concerne l'identification d'hémorragie aiguë chez des patients présentant des symptômes focaux aigus d'AVC et est plus exacte que le CT pour la détection d'hémorragie chronique intracérébrale. (38)

En 2007, d'après une dernière étude, l'IRM est montrée comme plus sensible que le scanner dans l'identification des AVC ischémiques aigus et peut visualiser des ischémies majeures plus facilement que le CT.

C'est pourquoi, il serait favorable qu'elle soit l'imagerie de choix pour les patients suspectés d'AVC aigu du fait de sa meilleure précision de diagnostic.(39)

L'IRM de diffusion est une technique d'imagerie supérieure à celle de l'IRM conventionnelle et du CT grâce à sa pose de diagnostic plus rapide dans les 6 premières heures après le début des premiers symptômes du fait de sa plus grande précision. (23)

Enfin, le signe de l'artère cérébrale moyenne hyperdense en TDM et l'augmentation des artefacts en séquence écho-gradient de l'IRM reflètent la pathologie du thrombus occlusif. La quantité de cellules sanguines détermine l'apparence du signe de l'artère cérébrale moyenne hyperdense et de l'augmentation d'artefacts, alors que l'absence du signe de l'artère cérébrale moyenne hyperdense ou d'une majoration d'artefacts peut indiquer la prédominance de fibrine du thrombus occlusif.(40)

E. La Pénombre

La pénombre permet l'identification et la quantification de tissu encore viable par rapport au tissu ischémique menacé et celui non viable afin d'établir la meilleure prise en charge possible et de prévoir des interventions thérapeutiques adaptées chez des patients avec des AVC ischémiques hyperaigus. (41)

L'imagerie combinée de l'IRM de diffusion et de perfusion est un outil puissant pour évaluer l'hémodynamique de l'AVC ischémique. (25)

L'IRM est plus sensible que le PET pour accomplir la mesure de la pénombre ischémique de l'AVC. (42)

Une autre étude démontre qu'il n'y a pas de Gold standard pour évaluer la pénombre entre l'IRM et le PET. (43)

Cette pénombre devrait constituer la cible pour les prises en charge et les thérapies potentielles. (44)

F. La place de l'imagerie vasculaire: l'angiographie et la valeur de l'artère hyperdense

Une étude effectuée sur 4 ans, à l'aide d'une tomодensitométrie effectuée dans les 24 heures après un infarctus cérébral, a révélé une augmentation de densité, dans un segment de l'artère cérébrale, majeure chez 28 patients.

Les artères touchées sont les artères vertébrale et basilaire chez 6 et 8 patients, la partie M₁ (sphénoïdale ou horizontale) de l'artère cérébrale moyenne chez 13 patients et l'artère carotide interne chez 1 patient. Dans 35,7% des cas, l'appellation «signe de l'artère hyperdense» fournit une première preuve de l'infarctus documenté par un CT préalablement réalisé chez la plupart des patients.

L'angiographie réalisée chez 8 patients, les calculs de densité du vaisseau affecté et la résolution de la densité accrue des examens ultérieurs de CT suggèrent que l'étiologie la plus probable est thromboembolique.

Dans le cadre d'AVC aigu, la densité de l'artère, englobant le diamètre du vaisseau, peut servir d'indicateur précoce d'une grande occlusion de l'artère cérébrale et ainsi permettre d'envisager de procéder à une rapide angiographie dans le but de lyser une potentielle lésion. (45)

III/ Le traitement de l'AVC

A. Avant 1990, absence de prise en charge

Avant 1990, le traitement de l'AVC se tenait simplement à une prise en charge symptomatologique.

En effet, aucun traitement de revascularisation n'était d'actualité.

Ceux-ci ne sont arrivés et n'ont fait partie des guidelines qu'après 1990.

La survie à 10 ans de l'AVC entre 1980 et 2000 s'est améliorée d'environ de 50%.

Les marqueurs de gravité de l'AVC, y compris perte de conscience ou des déficits neurologiques majeurs à l'admission, ont diminué entre 1980 et 2000 tandis que l'utilisation de la neuro-imagerie a elle augmenté. (46)

B. Arrivée du traitement

1. Thrombectomie iv → NIHSS

C'est alors que, dans les années 90, l'utilisation de l'activateur tissulaire du plasminogène révolutionne la prise en charge des AVC.

En effet, l'étude de NINDS de 1995 démontre qu'en dépit d'une augmentation de l'incidence d'hémorragie intracérébrale symptomatique, le traitement par voie intraveineuse t-PA dans les trois heures suivant l'apparition de l'AVC ischémique améliore les résultats cliniques du patient à trois mois.(47)

De plus, même si les résultats de certaines études ne confirment pas un avantage statistique prépondérant pour l'altéplase, il est tout de même mis en évidence que la thrombolyse par altéplase à une dose de 0,9 mg / kg chez des patients sélectionnés peut conduire à une amélioration cliniquement significative.(48)

C. Les premières études endovasculaires

1. Passage de 3h à 4,5h

Par rapport au placebo, l'altéplase par voie intraveineuse administré entre 3 et 4,5 heures après l'apparition des symptômes améliore de manière significative les résultats cliniques chez les patients ayant subi un AVC ischémique aigu.

L'altéplase est le plus souvent associé à une hémorragie intracrânienne symptomatique. (49)

Une étude montre que la thérapie par tPA a eu un effet bénéfique sur la recanalisation du vaisseau et sur le résultat fonctionnel. L'IRM multiparamétrique définit les tissus à risque d'infarctus chez les patients présentant un AVC, qui peuvent être utiles pour la sélection des patients pour la thérapie à tPA. Celle-ci est apparue sûre et efficace au-delà d'un laps de temps de 3 heures. (50)

La thrombolyse intra artérielle locale est montrée comme plus efficace chez les patients atteints d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne et de l'artère basilaire lorsque le score NIHSS initial est inférieur à 20 et lorsque les patients sont traités dans les 4 heures. Il est d'une valeur limitée chez les patients présentant des occlusions distales de l'artère carotide interne.(51)

2. L'arrivée de la thrombectomie

Un dispositif d'embolctomie endovasculaire peut restaurer significativement la perméabilité vasculaire au cours de l'AVC ischémique aigu dans les 8 heures après l'apparition des symptômes et fournit une intervention alternative pour les patients qui sont par ailleurs non éligibles à un traitement thrombolytique.

Le premier dispositif testé et fonctionnel cliniquement était le MERCI device , rapidement abandonné à cause de la difficulté d'utilisation.

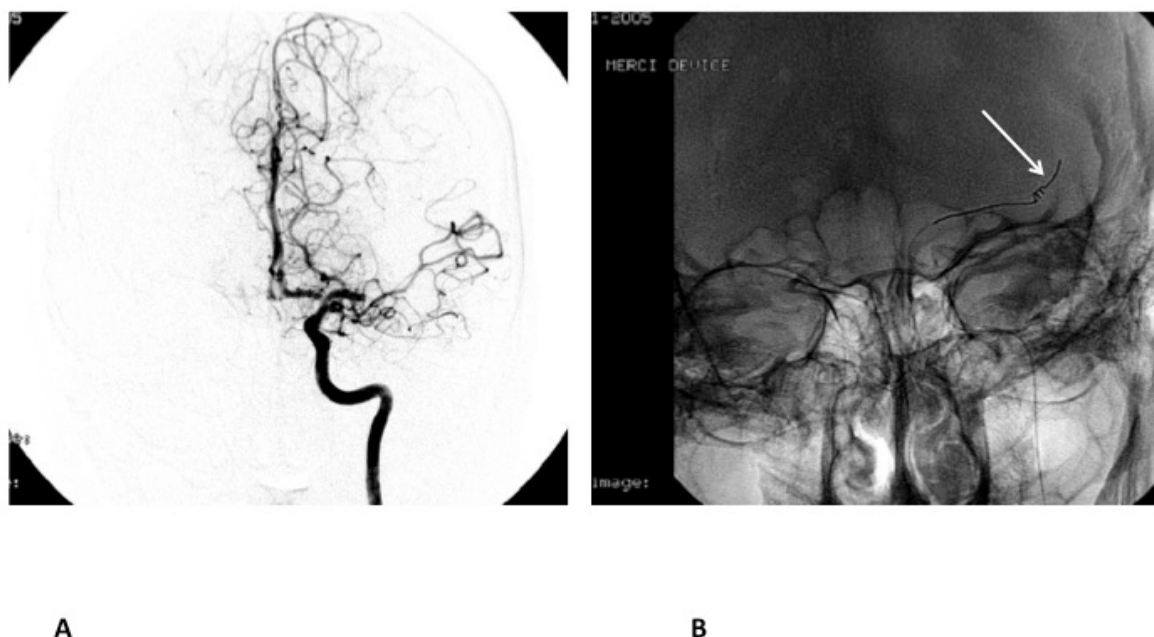


Image 9 :

Cas d'AVC sylvien gauche traité par MERCI device, l'image angiographique montre l'occlusion à gauche et l'image de droite montre le MERCI device (52) en place au lieu de l'occlusion.

Celui-ci permet d'avoir une marge de temps supplémentaire pour une prise en charge optimale. (53)

Une étude rétrospective avec évaluation centralisée de 2012 montre que l'utilisation de la revascularisation par stent retriever SolitaireTM FR (Medtronic) est sûre et permet d'obtenir de bons taux de recanalisation. Les résultats fonctionnels chez les patients ayant subi un AVC ischémique aigu et une grande occlusion de l'artère sont bons. (54)

3. Le Stent Retriever et l'aspiration

Le stent retriever est une méthode sûre et efficace.

La reperfusion se fait de manière rapide et de la même manière que pour la thrombectomie ou la trombolysé la rtPA.

Il améliore la revascularisation et diminue significativement le temps nécessaire à la recanalisation ce qui améliore les résultats à court terme et le devenir du patient. (55)

Le succès de la recanalisation chez les patients atteints d'un AVC aigu traités avec des stent retrievers a été lié à la longueur d'un thrombus et non à la sensibilité de présence de signe en T2* à l'IRM. (56)

Dans un AVC aigu traités par thrombectomie à l'aide de stent retriever, les thrombus avec des valeurs plus élevées d'unités de Hounsfield (HU) sont prédictifs de recanalisation réussie.

Ces informations peuvent être utilisées dans la prise de décision lors de l'estimation du taux de succès de recanalisation avec des approches différentes de traitement endovasculaire. (57)

Mais, pour autant, une étude reste dubitative quant à la capacité et aux résultats de cette procédure. Celle-ci dit qu'ils n'ont trouvé aucune association significative entre la longueur ou la densité du thrombus et de la probabilité de recanalisation, de temps pour atteindre une recanalisation, des complications intraprocédurale, des hémorragies postopératoires ou du résultat fonctionnel à 90 jours.

Ainsi, ces résultats ne prennent pas en charge une valeur prédictive pour la quantification de thrombus dans l'évaluation de l'AVC.(58)

Utilisation de stent retrieveur : un cas des HUG.

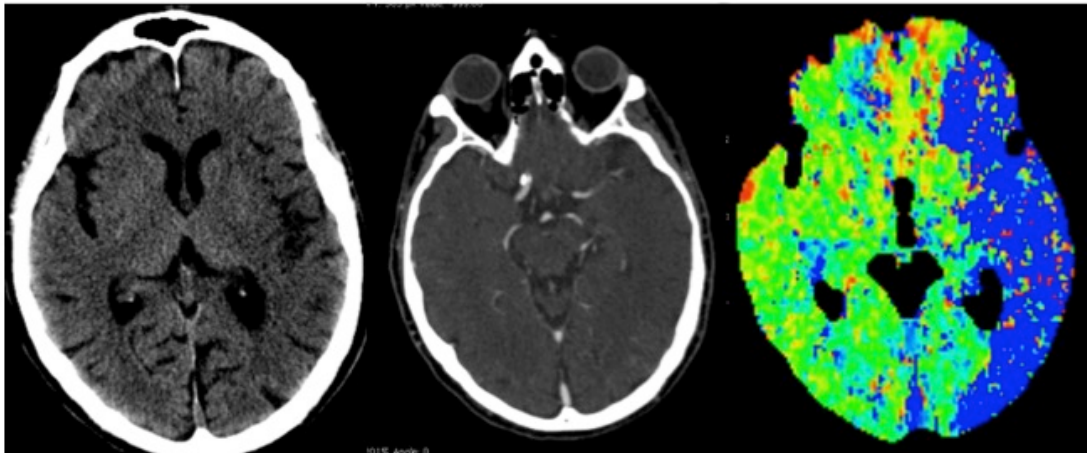


Image 10 :

Patient se présentant avec un AVC hémisphérique gauche avec importante zone d'hypoperfusion.

Angiographie initiale



Image 11 :

L'angiographie montre un stop net au niveau de la carotide intracrânienne.

Solitaire sur ACI et M1 proximale



Image 12 :
Un stent solitaire est utilisé pour intervenir.

Extraction



Image 13 :
Le caillot est extrait progressivement.

Contrôle final

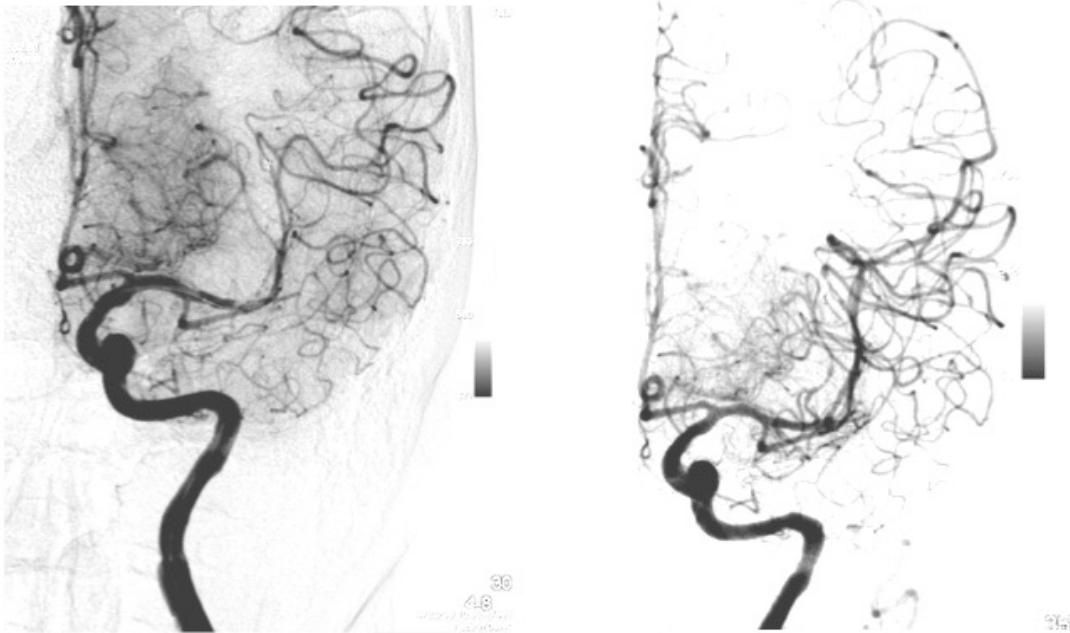


Image 14 :

Le contrôle final montre une reperméabilisation du vaisseau incriminé.

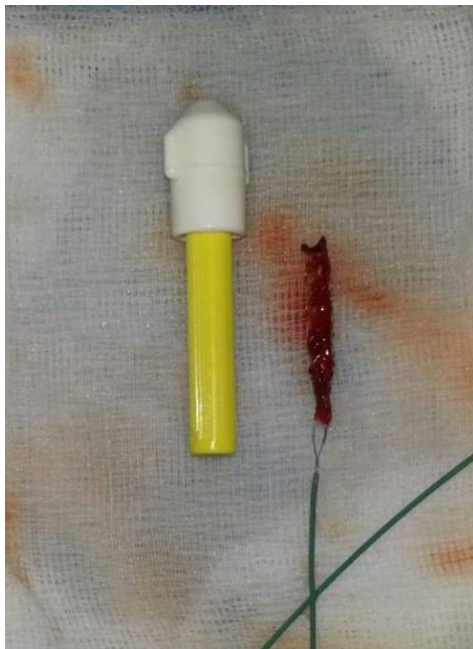


Image 15 :

Exemple de thrombus extrait par stent retriever aux HUG.

Egalement des techniques d'aspiration du caillot par des systèmes de cathéters ont trouvé un intérêt croissant.

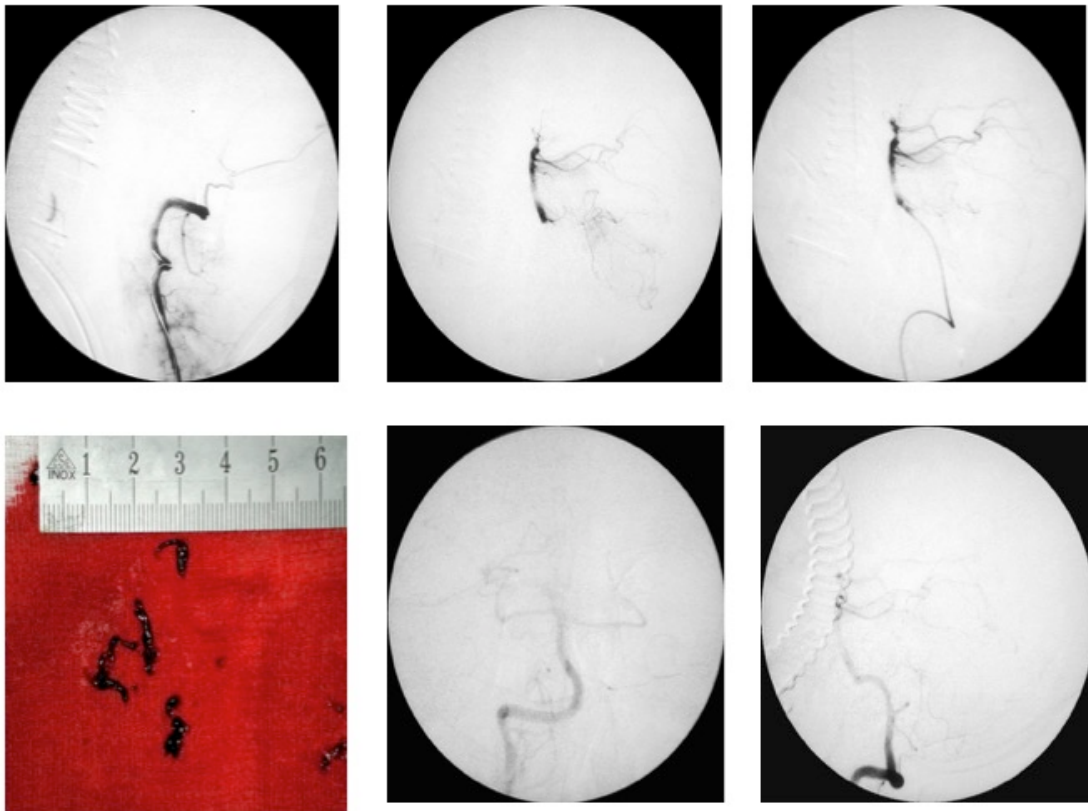


Image 16 :

Images données par le Prof G Schroth : patient avec occlusion du tronc basilaire. Sur les images angiographiques pré-traitement, on note un arrêt de la colonne de contraste.

En bas à gauche, les caillots extraits par extraction à travers le cathéter d'angiographie. Puis, en bas au milieu et à gauche : images post traitement montrant une recanalisation du tronc basilaire.

D. Les études de 2013

Les études ne mettent pas en évidence de différence significative entre un traitement endovasculaire et un traitement standard par rtPA iv. (59)

Une d'entre elles montre qu'une image de pénombre favorable pour un AVC à l'imagerie ne permet pas d'identifier de quelle prise en charge devrait bénéficier le patient afin que cette dernière soit optimale.

Elle ne permet pas de distinguer si un patient doit recevoir un traitement par lyse ou un traitement endovasculaire pour optimiser ses chances de récupération. (60)

Enfin, une autre étude met en évidence des résultats similaires en matière de sécurité et aucune différence significative pour la récupération fonctionnelle entre une thérapie endovasculaire après thrombolyse iv et une thrombolyse iv seule. (61)

E. Les études depuis 2015

Ces études montrent que, pour les patients avec une occlusion de l'artère cérébrale proximale et la mise en évidence d'un tissu récupérable à l'imagerie (CT de perfusion), il est préférable d'effectuer une thrombectomie en association avec une lyse avec le solitaire FR stent retrievers plutôt qu'une simple lyse par altéplase.

Cela améliore la reperfusion. La récupération neurologique et fonctionnelle est plus rapide. (62)

Chez les patients avec un AVC ischémique aigu présentant une occlusion des vaisseaux proximaux, un petit centre d'infarctus visible à l'imagerie et une vascularisation collatérale modérée, un traitement endovasculaire rapide améliore les résultats fonctionnels et diminue la mortalité des patients. (63)

Une étude a mis en évidence que, chez les patients ayant reçu un traitement par tPA iv pour un AVC aigu ischémique due à une occlusion de la vascularisation proximale antérieure, une thrombectomie avec stent retrieveur dans les 6 heures après le début des symptômes améliore les résultats fonctionnels à 90 jours. (55)

Cela a été démontré comme procédé efficace et sûr. (64)

Parmi les patients ayant subi un AVC dû à une occlusion de la vascularisation antérieure et pouvant être traité dans les 8 heures après l'apparition des premiers symptômes, la thrombectomie par stent retrieveur réduit la sévérité du handicap post-AVC et augmente le taux de l'indépendance fonctionnelle. (65)

Enfin, une étude de 2015 a mis en évidence qu'il est nécessaire de connaître l'origine et la nature du thrombus afin d'adapter le traitement pour un résultat optimal.

Les thrombus ou caillots obstruent souvent des segments proximaux de la circulation artérielle cérébrale lors d'un AVC ischémique aigu. Cette occlusion thromboembolique ou ce thrombus superposé à une plaque d'athérome sont les principales cibles de thérapies d'AVC aigus telles que la thrombolyse ou la thrombectomie.

Les différentes caractéristiques du thrombus visible en imagerie ont été passées en revue telles que ; le scanner et l'imagerie par résonance magnétique, l'angiographie et l'échographie, qui facilitent la prise de décision thérapeutique des études non invasives réalisées.

Les informations sur l'emplacement, la taille et les caractéristiques d'imagerie peuvent être vérifiées en utilisant ces techniques. Les résultats d'imagerie par rapport à un thrombus occlusif ont été corrélés avec le type de pathologie du caillot (sa provenance et origine), la réponse aux interventions thérapeutiques et les résultats cliniques. L'évaluation diagnostique des thrombus occlusifs sur des études non invasives constitue désormais une composante intégrante de la gestion de l'AVC aigu. (66)

En 2018, de nouvelles études ont démontré que l'utilisation des techniques endovasculaires permettait effectivement d'élargir de manière significative la fenêtre thérapeutique chez des patients avec AVC. Ceci a été particulièrement remarquable pour les patients avec des AVC au réveil et qui, dans le passé, étaient peu ou pas traités (67).

En plus de l'utilisation des stent retrievers un intérêt croissant a été noté pour les techniques basées sur l'aspiration du caillot comme, par exemple, le système PENUMBRA (68, 69, 70).

Vu la nature différente de l'action des techniques de thrombectomie (extraction par stent vs aspiration) et de thrombolyse, il est probable que la composition du caillot joue un rôle dans l'efficacité des différentes techniques. C'est pour cela que nous pensons qu'une évaluation préalable du caillot pourrait permettre de mieux choisir l'outil thérapeutique afin d'améliorer la reperfusion et donc de réduire les séquelles liées à la maladie.

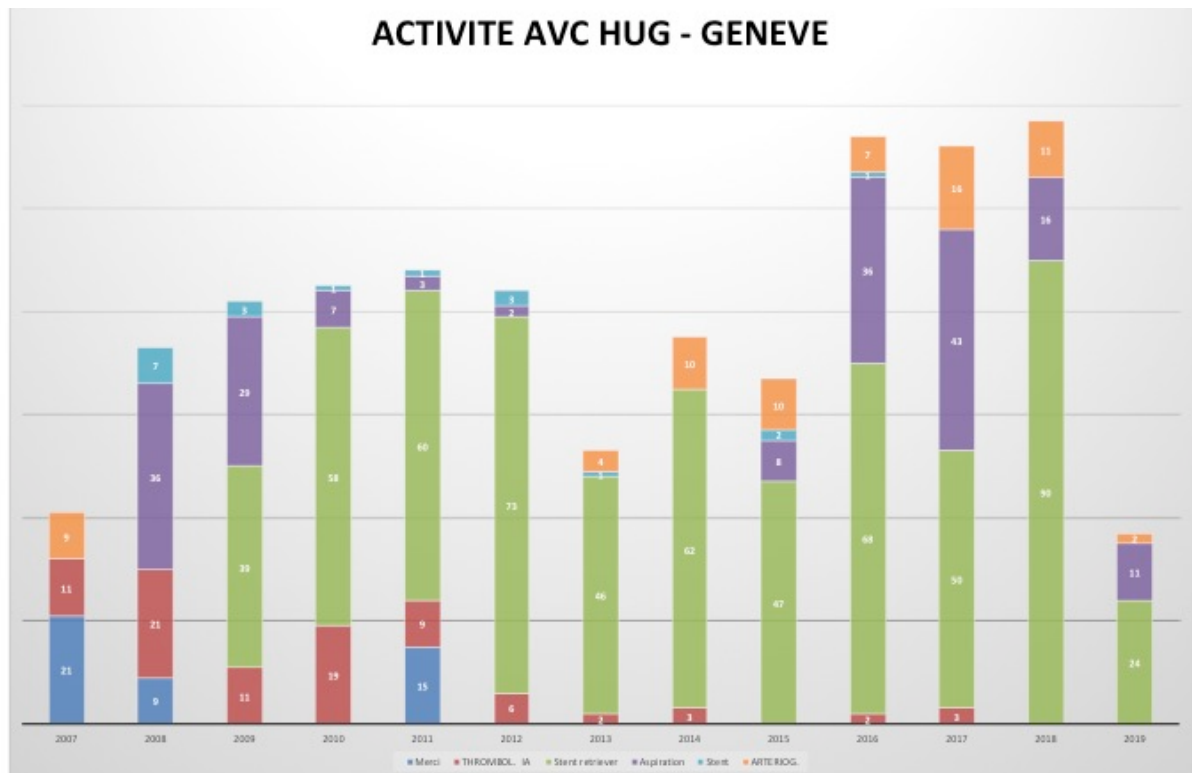


Image 17:

Types de devices endovasculaires utilisés à Genève pour la thrombectomie à Genève depuis 2007.

IV/ Etude réalisée à Genève avec une cohorte de patients

La thèse est basée sur trois publications :

- une revue de la littérature sur l'utilisation du scanner dans le diagnostic aigu des AVC (**publication 1:** Bouchez L, Sztajzel R, Vargas MI, Machi P, Kulcsar Z, Poletti PA, Pereira VM, Lövblad KO. CT imaging selection in acute stroke. *Eur J Radiol.* 2017 Nov;96:153-161.),
- un éditorial reflétant une réflexion sur la nécessité de mieux connaître la nature du caillot puisque celui-ci est devenu la vraie cible thérapeutique (**publication 2:** Bouchez L, Lovblad KO, Kulcsar Z. Pretherapeutic characterization of the clot in acute stroke. *J Neuroradiol.* 2016 Jun;43(3):163-6).
- Puis finalement un article évaluant la densité dans une cohorte de patients traités par thrombolyse aux HUG (**publication 3:** Bouchez L, Altrichter S, Pellaton A, Ouared R², Kulcsar Z, Sztajzel R, Platon A, Machi P, Poletti PA, Lövblad KO. Can Clot density predict recanalization in acute ischemic stroke? *Clinical and translational Neuroscience* 2017 1: 1-6).

Publication 1:

Dans cette revue, nous résumons l'état de l'art des possibilités du scanner pour le diagnostic aigu d'AVC. Le scanner est un outil puissant qui permet la meilleure détection des lésions hémorragiques. De par sa capacité à détecter les changements de contenu d'eau des tissus, le scanner peut détecter des changements aigus liés à un AVC, tels que la disparition de la différenciation entre la matière grise et la matière blanche, ainsi qu'un aspect lissé du cortex avec diminution de la visualisation des sillons de la corticalité.

Le scanner natif détecte également la présence d'un caillot dans la grande majorité des cas avec un « signe de l'artère hyperdense ».

Les techniques de perfusion au scanner vont permettre de démontrer la présence d'altérations hémodynamiques du parenchyme et de calculer des cartographies du flux sanguin et du volume sanguin cérébraux.

L'angio-scanner complète l'évaluation avec la rectification de la taille et de la localisation du caillot incriminé. Là où le scanner s'est clairement imposé par rapport aux techniques d'IRM, c'est par sa rapidité et sa disponibilité.

Publication 2 :

Vu l'absence de traitement de la lésion ischémique elle-même, il est devenu apparent que la cible thérapeutique est devenue le caillot. En raison également des différentes modalités thérapeutiques disponibles (extraction par stent vs aspiration vs thrombolyse), il est évident, à notre avis, qu'au moins une réflexion soit faite sur l'optimisation de la mise en évidence de la nature du caillot avant son extraction.

Publication 3 :

Dans cette série de 31 patients avec un AVC aigu ayant été traités par thrombolyse aux HUG, nous avons étudié la taille et la densité du thrombus incriminé et l'avons corrélé aux scores cliniques (NIHSS). En accord avec la littérature, nous avons trouvé que les patients avec un caillot de taille plus grande avaient un plus mauvais score clinique ainsi qu'une mauvaise recanalisation. Egalement les patients avec une densité plus basse recanalisaient mieux que les caillots rouges.

Ceci reflète le fait que les caillots rouges constitués de plus de globules rouges ou de calcifications sont réfractaires à la thrombolyse.

VI/ Conclusion

Le pronostic des patients avec un AVC a changé de manière drastique au cours des deux dernières décennies. Ceci a été rendu possible grâce à de nombreux facteurs.

D'une part, une amélioration de la prise en charge globale avec le développement de stroke centers et de stroke units multidisciplinaires dédiés, mais les techniques de neuroradiologie diagnostique et interventionnelle ont également joué un rôle essentiel. Le traitement de l'AVC a été initialement fortement impacté par le développement de la thrombolyse intraveineuse. Celle-ci nécessitait principalement la démonstration de l'absence d'hémorragie en présence de signes cliniques d'AVC pour initier le traitement. Toutefois, la courte fenêtre thérapeutique avec une forte tendance hémorragique a rendu ce traitement difficile à donner à une large population.

En parallèle à ceci, de nombreux groupes travaillaient sur la thrombolyse intra-artérielle, voire même l'extraction du caillot. Des améliorations importantes des techniques d'IRM et de CT ont permis une utilisation plus large de ces techniques au fur et à mesure qu'elles devenaient plus rapides et plus précises. Ceci a permis de mettre en place des stratégies d'imagerie avancées basées sur l'utilisation des images anatomiques ainsi que des paramètres de perfusion et des images angiographiques. Ainsi, une thérapie de plus en plus personnalisée s'est établie.

Le scanner s'est imposé comme la méthode la plus fiable pour démontrer un hématome ainsi que la méthode la plus rapide d'utilisation.

Depuis le début des années 2000, les techniques endovasculaires ont également progressé: la mise au point de stents intracrâniens en première ligne pour le traitement des anévrysmes intracrâniens a amélioré cette technologie ainsi que la découverte presque fortuite de son utilisation pour l'extraction des caillots. L'utilisation de stents et non pas d'un médicament thrombolytique a ouvert la fenêtre thérapeutique et permet de traiter de plus nombreux patients qu'auparavant.

Le scanner de par sa capacité à détecter les caillots est donc également un outil de choix pour les patients devant bénéficier de ces thérapies. Il semble que les

différentes techniques de revascularisation fonctionnent différemment selon la taille et la composition du caillot.

Dans cette thèse, nous avons évalué une cohorte de patients ayant subi une thrombolyse et avons effectivement pu constater que la densité du caillot influençait le traitement et son efficacité. Il est également probable que l'utilisation plus ciblée du scanner permette d'étudier la composition des caillots (caillot rouge vs caillot blanc) et puisse ainsi guider le neuroradiologue interventionnel dans le choix de la technique de traitement la plus performante pour un patient donné.

Le rôle exact de l'imagerie a également évolué: après la première étude du New England, le scanner natif seul servait à exclure une hémorragie, ce qui en présence de signes d'AVC était suffisant pour instaurer une thérapie tant qu'on se situait dans la fenêtre thérapeutique. Le rôle de l'imagerie a passablement évolué puis avec les techniques d'angiographie et de perfusion par CT et IRM des informations supplémentaires étaient disponibles en phase aigüe.

Le rôle des techniques de perfusion, bien que largement utilisées, reste légèrement controversé car, bien que permettant de démontrer des perturbations hémodynamiques liées à l'occlusion, leur utilisation en pratique a été plus complexe. De nombreux facteurs techniques ont contribué à cette non-acceptation universelle. Toutefois avec les dernières études, il est démontré à nouveau que la délimitation de la taille de la lésion initiale est importante. Celle-ci est en relation directe avec l'état clinique et le pronostic. Ceci explique un retour, entre autre, des techniques à base d'IRM. Toutefois, les techniques tant d'imagerie que de traitement endovasculaire évoluant continuellement, le protocole définitif pour l'évaluation en phase aigüe de ces patients n'est pas encore finalisé. Les travaux de cette thèse discutent de l'utilisation du scanner (publication 1), font une réflexion sur la réelle cible thérapeutique qui est actuellement le caillot (publication 2) et évaluent l'impact de la composition du caillot sur le choix du traitement du pronostic final (publication 3).

Une littérature récente valide nos réflexions et notre étude puisqu'il semble de plus en plus important de déterminer la composition du caillot embolisé (71). Effectivement, les composants semblent avoir un effet direct sur la réponse au traitement (72, 73, 74, 75). Des études histopathologiques des thrombus impliqués vont permettre également d'adapter le type de matériel de stent employé afin d'obtenir une interaction optimale de celui-ci avec le thrombus. (76, 77)

BIBLIOGRAPHIE

1. Microsoft Word - EusiFlyer French2.doc - EUSI_recommendations_flyer_french.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2016]. Disponible sur: http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/EUSI_recommendations_flyer_french.pdf
2. avc_fr.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2016]. Disponible sur: http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/avc_fr.pdf
3. Microsoft Word - 09_r_avc.doc - 09_r_avc.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2016]. Disponible sur: http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2008_2009/travaux/09_r_avc.pdf
4. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, 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 J Cereb Circ.* mai 2007;38(5):1655-711.
5. Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2003;16 Suppl 1:14-9.
6. Epidémiologie de l'accident vasculaire cérébral - 2000-37-616.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.saez.ch/docs/saez/archiv/fr/2000/2000-37/2000-37-616.pdf>
7. Kloska SP, Wintermark M, Engelhorn T, Fiebach JB. Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. *Neuroradiology.* mars 2010;52(3):189-201.
8. von Kummer R, Holle R, Gizyska U, Hofmann E, Jansen O, Petersen D, et al. Interobserver agreement in assessing early CT signs of middle cerebral artery infarction. *AJNR Am J Neuroradiol.* oct 1996;17(9):1743-8.
9. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology.* 1997 Nov;205(2):327-33.
10. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevrick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, 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.* sept 2001;22(8):1534-42.
11. Jaillard A, Hommel M, Baird AE, Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, et al. Significance of early CT signs in acute stroke. A CT scan-diffusion MRI study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2002;13(1):47-56.
12. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MFK, Kirmani JF, Janjua N, et al. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? *Neurology.* 25 avr 2006;66(8):1171-4.
13. Le Bihan D, et al: MR Imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401-7.),
14. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology.* 1992 Sep;42(9):1717-23.),
15. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol.* sept 1992;159(3):591-9.
16. Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, Hacke W, Sartor K. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet Lond Engl.* 12 juin 1999;353(9169):2036-7.
17. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med.* mai 1990;14(2):330-46.
18. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology.* avr 1998;50(4):864-70.

19. Powers WJ, Zivin J. Magnetic resonance imaging in acute stroke: not ready for prime time. *Neurology*. avr 1998;50(4):842-3.
20. Ay H, Buonanno FS, Rordorf G, Schaefer PW, Schwamm LH, Wu O, et al. Normal diffusion-weighted MRI during stroke-like deficits. *Neurology*. 10 juin 1999;52(9):1784-92.
21. Albers GW, Lansberg MG, Norbash AM, Tong DC, O'Brien MW, Woolfenden AR, et al. Yield of diffusion-weighted MRI for detection of potentially relevant findings in stroke patients. *Neurology*. 25 avr 2000;54(8):1562-7.
22. Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. juill 1998;19(6):1061-6.
23. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. janv 1999;210(1):155-62.
24. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke J Cereb Circ*. juin 1999;30(6):1174-80.
25. Karonen JO, Liu Y, Vanninen RL, Ostergaard L, Kaarina Partanen PL, Vainio PA, et al. Combined perfusion- and diffusion-weighted MR imaging in acute ischemic stroke during the 1st week: a longitudinal study. *Radiology*. déc 2000;217(3):886-94.
26. Chien D, Buxton RB, Kwong KK, Brady TJ, Rosen BR. MR diffusion imaging of the human brain. *J Comput Assist Tomogr*. août 1990;14(4):514-20.
27. Hjort N, Christensen S, Soelling C, Ashkanian M, Wu O, Roehl L, Gyldensted C, Andersen G, Oestergaard L. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*. 2005 Sep;58(3):462-5.
28. Schlaug G, Siewert B, Benfield A, Edelman RR, Warach S. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology*. juill 1997;49(1):113-9.
29. Marks MP, Tong DC, Beaulieu C, Albers GW, de Crespigny A, Moseley ME. Evaluation of early reperfusion and i.v. tPA therapy using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Neurology* 1999 Jun 10;52(9):1792-8.
30. Taleb M, Lövblad KO, El-Koussy M, Guzman R, Bassetti C, Oswald H, Remonda L, Schroth G: Reperfusion demonstrated by ADC mapping after intra-arterial thrombolysis for human ischemic stroke confirmed by cerebral angiography. *Neuroradiology* 43: 591-594, 2001.
31. Ringer TM, Neumann-Haefelin T, Sobel RA, Moseley ME, Yenari MA. Reversal of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging abnormalities does not necessarily reflect tissue salvage in experimental cerebral ischemia. *Stroke J Cereb Circ*. oct 2001;32(10):2362-9.
32. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, et al. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet Lond Engl*. 30 juin 2001;357(9274):2095-9.
33. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Li T, et al. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke J Cereb Circ*. oct 1999;30(10):2059-65.
34. Lansberg MG, Albers GW, Beaulieu C, Marks MP. Comparison of diffusion-weighted MRI and CT in acute stroke. *Neurology*. 25 avr 2000;54(8):1557-61.
35. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, Halpern EF, Ay H, He J, Koroshetz WJ, Gonzalez RG (2002). CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: Study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*; 224: 353 – 360
36. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Jüttler E, Oehler J; Hartmann M, Hähnel S, Knauth M, Hache W, Sartor K (2002) 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* 33: 2206-2210.
37. Fiebach J, Jansen O, Schellinger P, Knauth M, Hartmann M, Heiland S, Ryssel H, Pohlers O, Hacke W, Sartor K. Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. *Neuroradiology*. 2001 Aug;43(8):628-32.

38. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 20 oct 2004;292(15):1823-30.
39. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet Lond Engl*. 27 janv 2007;369(9558):293-8.
40. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI Early Vessel Signs Reflect Clot Composition in Acute Stroke. *Stroke*. 5 janv 2011;42(5):1237-43.
41. Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lövblad KO, Parker RA, et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*. 22 oct 1999;53(7):1528-37.
42. Warach S. Measurement of the ischemic penumbra with MRI: it's about time. *Stroke J Cereb Circ*. oct 2003;34(10):2533-4.
43. Davis SM, Donnan GA. Ischemic penumbra: MRI or PET. *Stroke J Cereb Circ*. oct 2003;34(10):2536.
44. Lövblad K-O, El-Koussy M, Oswald H, Baird AE, Schroth G, Mattle H. Magnetic resonance imaging of the ischaemic penumbra. *Swiss Med Wkly*. 1 nov 2003;133(41-42):551-9.
45. Schuknecht B, Ratzka M, Hofmann E. The «dense artery sign»--major cerebral artery thromboembolism demonstrated by computed tomography. *Neuroradiology*. 1990;32(2):98-103.
46. Lakshminarayanan K, Berger AK, Fuller CC, Jacobs DR, Anderson DC, Steffen LM, et al. Trends in 10-year survival of patients with stroke hospitalized between 1980 and 2000: the Minnesota stroke survey. *Stroke J Cereb Circ*. sept 2014;45(9):2575-81.
47. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 14 déc 1995;333(24):1581-7.
48. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet Lond Engl*. 17 oct 1998;352(9136):1245-51.
49. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 25 sept 2008;359(13):1317-29.
50. Röther J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebich JB, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke J Cereb Circ*. oct 2002;33(10):2438-45.
51. (Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, Pile-Spellman J, Segal A, Vinuela F, Saver JL. MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2848-54.)
52. Gönner F, Remonda L, Mattle H, Sturzenegger M, Ozdoba C, Lövblad KO, et al. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. sept 1998;29(9):1894-900.
53. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke J Cereb Circ*. juill 2005;36(7):1432-8.
54. Dávalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J, et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. oct 2012;43(10):2699-705.
55. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2285-95.
56. Soize S, Batista AL, Rodriguez Regent C, Trystram D, Tisserand M, Turc G, et al. Susceptibility vessel sign on T2* magnetic resonance imaging and recanalization

- results of mechanical thrombectomy with stent retrievers: a multicentre cohort study. *Eur J Neurol.* juin 2015;22(6):967-72.
57. Mokin M, Morr S, Natarajan SK, Lin N, Snyder KV, Hopkins LN, et al. Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerventional Surg.* févr 2015;7(2):104-7.
 58. Spiotta AM, Vargas J, Hawk H, Turner R, Chaudry MI, Battenhouse H, et al. Hounsfield unit value and clot length in the acutely occluded vessel and time required to achieve thrombectomy, complications and outcome. *J Neurointerventional Surg.* juill 2014;6(6):423-7.
 59. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 7 mars 2013;368(10):904-13.
 60. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 7 mars 2013;368(10):914-23.
 61. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 7 mars 2013;368(10):893-903.
 62. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 12 mars 2015;372(11):1009-18.
 63. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 12 mars 2015;372(11):1019-30.
 64. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1 janv 2015;372(1):11-20.
 65. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 11 juin 2015;372(24):2296-306.
 66. Gasparian GG, Sanossian N, Shiroishi MS, Liebeskind DS. Imaging of occlusive thrombi in acute ischemic stroke. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* avr 2015;10(3):298-305.
 67. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):11-21.
 68. Gory B, Lapergue B, Blanc R, Labreuche J, Ben Machaa M, Duhamel A, Marnat G, Saleme S, Costalat V, Bracard S, Desal H, Mazighi M, Consoli A, Piotin M; ASTER Trial Investigators. Contact Aspiration Versus Stent Retriever in Patients With Acute Ischemic Stroke With M2 Occlusion in the ASTER Randomized Trial (Contact Aspiration Versus Stent Retriever for Successful Revascularization). *Stroke.* 2018 Feb;49(2):461-464.
 69. Gory B, Armoiry X, Sivan-Hoffmann R, Piotin M, Mazighi M, Lapergue B, Blanc R, Turjman F. A direct aspiration first pass technique for acute stroke therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2018 Feb;25(2):284-292.
 70. Kulcsár Z, Bonvin C, Pereira VM, Altrichter S, Yilmaz H, Lötblad KO, Sztajzel R, Rüfenacht DA. Penumbra system: a novel mechanical thrombectomy device for large-vessel occlusions in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Apr;31(4):628-33.
 71. Mehta, B. and Nogueira, R. G. Should clot composition affect choice of endovascular therapy? *Suppl 1, 2012, Neurology, Vol. 79, pp. S63-67.*

72. Shin, J. W., et al. High red blood cell composition in clots is associated with successful recanalization during intra-arterial thrombectomy. 5, 2018, PLOS one, Vol. 13, p. e0197492.
73. Bembenek, J. P., et al. Fibrin clot characteristics in acute ischaemic stroke patients treated with thrombolysis: the impact on clinical outcome. 7, 2017, Thromb. Haemost., Vol. 117, pp. 1440-47.
74. Brinjikji, W., et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. 2016, J NeuroIntervent Surg, Vol. 0, pp. 1-6.
75. Liebeskind, D. S., et al. CT and MRI Early Vessel Signs Reflect Clot Composition in Acute Stroke. 2011, Stroke, Vol. 42, pp. 1237-43.
76. Hernández-Fernández¹, F., et al. Histopathological and Bacteriological Analysis of Thrombus Material Extracted During Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke Patients. 2017, Cardiovasc Intervent Radiol, Vol. 40, pp. 1851-60.
77. Autar, A. S. A., et al. High-Resolution Imaging of Interaction Between Thrombus and Stent-Retriever in Patients With Acute Ischemic Stroke¹³, 2018, J Am Heart Assoc, Vol. 7, pp. 1-21.



CT imaging selection in acute stroke

Laurie Bouchez, Roman Sztajzel¹, Maria Isabel Vargas, Paolo Machi, Zsolt Kulcsar, Pierre-Alexandre Poletti, Vitor Mendes Pereira, Karl-Olof Lövblad*

Division of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Geneva University Hospitals and Medical School, 1211, Geneva, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 September 2016

Received in revised form 21 October 2016

Accepted 23 October 2016

Keywords:

Stroke

Imaging

Computed tomography

Thrombectomy

ABSTRACT

Acute stroke has become an increasingly treatable cause of acute neurological deficits. Indeed, over the last two decades, the introduction of first thrombolysis, and now thrombectomy has improved patient outcomes and extended the therapeutic window. Computed tomography has been established as the most simple and readily available technique for the diagnosis and management of patients with acute stroke. Indeed, CT allows easy confirmation or exclusion of acute hemorrhage on the one hand, and on the other hand the early signs are quite reliable in the detection of ischemia. In the early phase the clot can be seen as well as exchanges related to early changes in water concentration in ischemia and the surrounding penumbra. Additional techniques such as angio-CT show the location of the clot and perfusion techniques reveal local hemodynamics as well as potential tissue viability. Newer techniques such as double energy CT and late phase CT should provide information on collateral flow as well as on the presence of early hemorrhagic transformation. All these techniques should thus make available new information on tissue viability, that is indispensable in the choice of revascularization technique. Thus CT techniques allow a quick and reliable triage as well as a finer characterization of the ischemic process. The use of all these CT techniques in an optimal way should help improve patient triage and selection of the most adequate treatment with further improvements in clinical outcomes as a result.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Acute stroke is well established as an emergency since the early trial of the use of thrombolysis in cerebral ischemia [1,2]. Direct intra-arterial techniques had been advocated for a long time [3], however, due to various factors, difficulty in its use had rendered difficult its wide acceptance. One factor was the technical difficulties of carrying out the treatment [4]. This restricted use also impacted imaging which had made great strides since the 1990's [5–8]. However over the last decade, much evidence had pointed to the potential increase in the therapeutic time window when appropriate therapeutic measures were implemented. With recent evidence showing that the use of endovascular techniques can increase positive outcomes, it was inevitable that the diagnosis and treatment of cerebral ischemia would become more generalized [9–13]. Until recently, treatment using rTPA within a rather strict therapeutic window was the accepted treatment of choice

[1]. However with a very restricted time window, only a fraction (around 10–15%) of cases presenting with an acute stroke would reach the center and be eligible for treatment. Epidemiological and neurophysiological studies have established that a possible therapeutic window may well go beyond these initial 4.5 h after onset of symptoms. Thus, either another drug rather than rTPA is needed, or other measures such as neuroprotection or interventional measures may have to be discussed. Recent trials trying to find new thrombolytics have not yet shown superiority to rTPA, and most initially developed neuroprotective drugs that seemed to work in animal models have failed to produce a clinically usable drug [14]. Therefore, in recent years, we have seen many researchers looking into the use of neurointerventional tools directly targeting the cause of blood flow reduction, i.e. the clot [15]. While it had been observed that extraction of clots could be associated with improved recanalization, it was still debatable whether this was also accompanied by the expected reperfusion and improved outcome. Initial reports published in 2013 were discouraging [16–19], but later papers clearly demonstrated that mechanical clot extraction was accompanied by an improvement in recanalization as well as a potential extension of the therapeutic window. The possibility of extending the therapeutic window emphasizes the need for imaging techniques that demonstrate tissue viability beyond the usual

* Corresponding author.

E-mail addresses: karl-olof.lovblad@hcuge.ch, lovblad@hotmail.com (K.-O. Lövblad).

¹ Division of Neurology, Geneva University Hospitals and Medical School, 1211, Geneva, Switzerland.

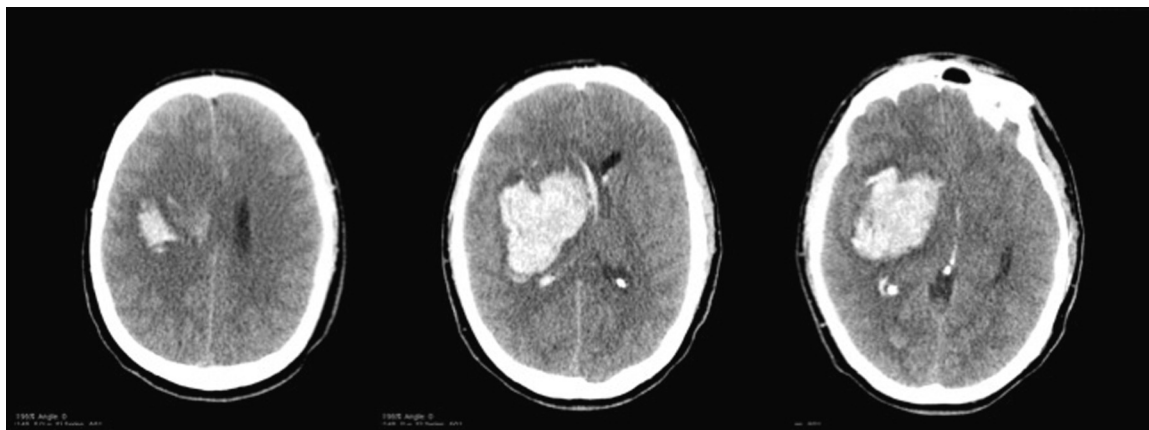


Fig. 1. Patient with acute left-sided hemiparesis. A right-hemispheric stroke was suspected. CT showed a deep right-sided hematoma. This patient will undergo no thrombolysis or thrombectomy.

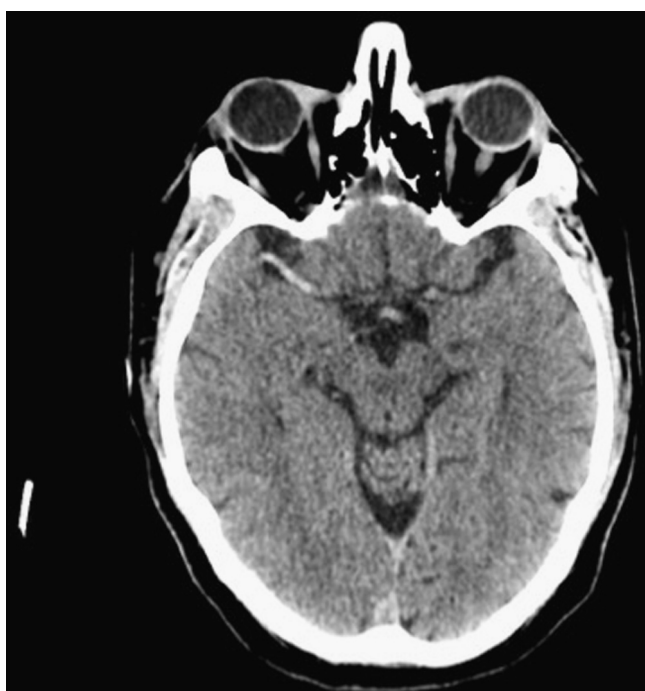


Fig. 2. A patient with a deficit in the left hand. CT showed no hemorrhage as well as no deep early signs. However at the vertex (b), there is less wide sulcus in the right hemisphere. The right-sided hand notch is less visible (arrow).

time window if other tools are used such as thrombectomy instead of thrombolysis [20]. This is encouraging since one of the problems with thrombolysis was the potentially deleterious effect of rTPA once the therapeutic window had been passed. This has increased the demand for even more powerful imaging techniques that not just triage patients but also select the most appropriate therapeutic option, be it intravenous rTPA alone or in combination with endovascular techniques, or even endovascular techniques alone. Currently there is a trend to attack the clot directly using so-called stentriever [21], so it has become necessary to obtain images not only of the brain but also of the vessels, the clot and the tissue at risk. Currently imaging of stroke rely on CT and/or MR techniques [22,23]. While MR techniques have a higher sensitivity they are difficult to implement [24] accurately but may be of use either in the setting of TIA or of patients coming in even later when there is less urgency. Whenever there is an urgent aspect to the management, CT based techniques will be preferred (Fig. 1).

2. CT in ischemia

The use of Computed tomography in emergency situations is undisputed. Since the early use of the EMI scanner, technical advances have been made improving speed, accuracy and resolution to a degree initially unthinkable. Indeed, while MRI may be able to detect with more certainty small lesions, CT is able to exclude hemorrhage with certainty. Currently, it is still the exclusion of any other possible pathology mimicking ischemia that is the aim of both the initial clinical examination and imaging [25]. Indeed, due to the nature of the treatment proposed, it has been mainly hemorrhage that has to be excluded in a first line since both its cause and its treatment options are very different from ischemic stroke. The use of additional imaging techniques such as angio-CT [26] and perfusion [27,28] bring additional information about important parameters but have yet to be fully accepted by the medical community. These additional techniques have been rendered possible by the development of CT scanners capable of multi-slice fast spiral scans that can be reconstructed almost immediately. Thus the workflow can be additionally improved [29].

3. Unenhanced CT

The initial CT will at first confirm or exclude hemorrhage. Once hemorrhage is confirmed, depending on further factors (location, age of patient, hypertension...) the initial imaging may be extended with an angio-CT to show an underlying aneurysm and/or vascular malformation. Should no hemorrhage be visible, it is important to ascertain whether initial ischemia signs are present: indeed, on the one hand a « normal » CT is not a green light for thrombolysis or thrombectomy since this in itself will not be sufficient evidence of ischemia. The various signs that help in making the diagnosis of ischemia are the presence or absence of early CT signs [30,31]. These early signs compose the so-called dense artery sign with direct visualization of the clot on unenhanced CT [32,33]: initially this sign was only observed in 30% of cases but with the development of CT technology allowing thinner slices to be viewed, we have observed density of vessels in up to 80–90% of acute stroke cases. The variability in density is probably due to the composition of the clot and this may have an impact on the treatment modality chosen [34]. Indeed, more dense clots may contain more red blood cells and thus may respond better to endovascular retrieval, whereas less dense clots that may be more fibrin-laden could maybe respond quickly to pharmacological thrombolysis [35,36]. This could be a break-through in the choice of techniques for revas-

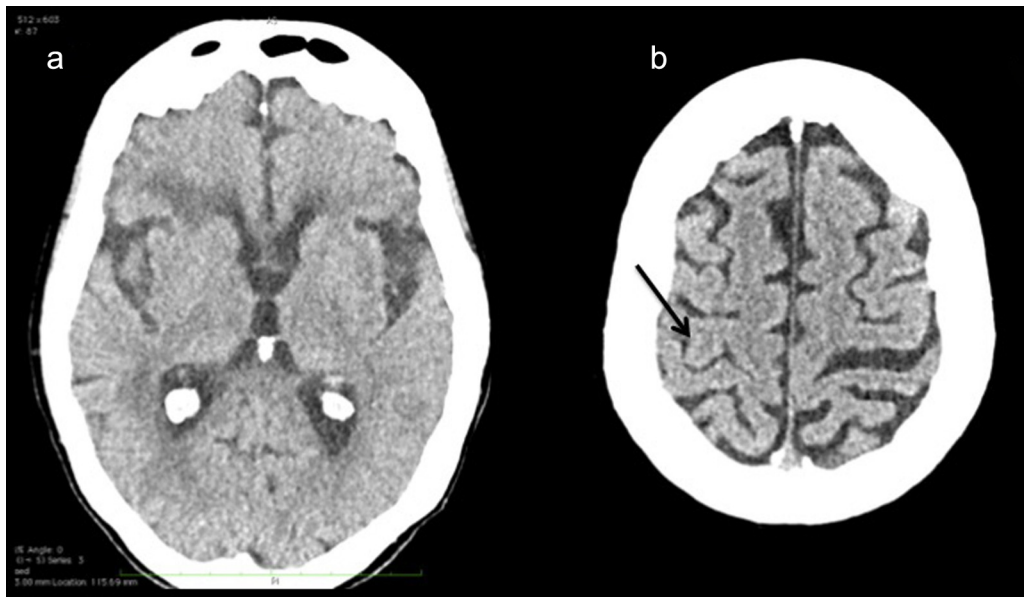


Fig. 3. Patient with a left-sided hemiparesis and a right-sided dense artery sign on unenhanced CT.

cularization. This is important since the dense sign seems to be a sensitive sign [37] that will reverse and thus affect outcome [38,39].

Additionally, early on, signs are detectable on unenhanced CT that can help delineate an early ischemic event. The first are the early changes due to beginning edema: indeed, early brain swelling may be discreet with the appearance of a slight sulcal effacement; this early change is still reversible and may also be accompanied by a slight ventricular asymmetry. Then, as ischemia progresses, slight water accumulation will lead to the disappearance of grey-white matter differentiation; indeed, among other things, CT detects water content in the brain and white and grey matter are defined by their different water content on CT images. In the acute phase, with the early increase in water, there is a slight darkening of the grey and white matter that become indistinguishable from one another: this will be most striking with the disappearance of the basal ganglia, the insular ribbon or even the cortex. After a while, with the increase in water, the tissue will become distinctly hypodense. This will correspond to clearly definitively infarcted brain tissue. What has been discovered from the initial studies using rTPA is that when one third or more of the volume of the affected vascular territory is infarcted, therapy will be associated with an increase in mortality. These criteria, known as the « von Kummer » criteria have been very helpful in selecting patients that not only may not benefit from rTPA but may suffer more severe consequences than without it [40]. However useful, this rule has been criticized as somewhat lacking in precision; this is why a score called the ASPECTS score has gained acceptance for assessing both CT and MR in acute ischemia. The score is quite simple and gives a total of ten points for the normal MCA territory and for each hypodense area a point is withdrawn [41]. While this technique is robust in the hands of experienced readers and is especially strong when used in drug trials with double or multiple readings, in the hands of inexperienced radiology residents confronted with an acute case, it can sometimes be complex to use and is known to have a certain variability [42,43].

4. Perfusion CT

The use of perfusion CT has become ever more firmly established over the last decade. Initially perfusion CT techniques would cover only a few slices and not the whole brain but whole-brain coverage is now becoming increasingly available. CT will provide



Fig. 4. Effacement of the basal ganglia in a patient: the basal ganglia are less visible on the right (arrow).

maps of relative cerebral blood flow (rCBF) and relative cerebral blood volume (rCBV) as well as maps of mean transit time (MTT). These maps will be helpful if they show the absence of perfusion changes, meaning there is no compromise, likewise where they show so-called stroke mimicks as in post-ictal cases where residual hyperperfusion may be present. In the cases where an ischemic event is present, there will be decreased blood flow due to the occlusion; initially if there is a normal cerebrovascular reactivity, blood volume should be maintained or even increased: this will correspond to the mismatch penumbra concept. As is the case of with the MR-derived diffusion-perfusion penumbra [44], this does not correspond to the real penumbra as originally defined; indeed, the real penumbra corresponds to an area of neurophysiological stunning that is between thresholds of neuronal dysfunction and death [45,46]. The operational penumbra that has been in use over the last two decades corresponds to measures of decreases of local perfusion. While there is a known variability in the results obtained when using various post-processing techniques, currently most such software solutions provide fast and reliable data on the values of rCBF, rCBV and MTT that are central to the interpretation of the hypoperfused area in order to assess the possible presence of a so-called penumbra or tissue at risk (Fig. 2).

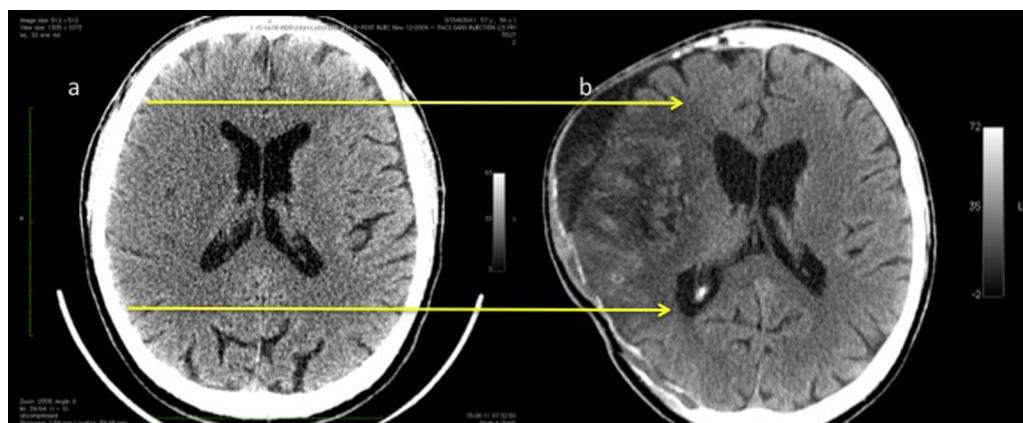


Fig. 5. CT is an excellent predictor: the early right-sided signs (a) correspond to the area that is finally infarcted (b). This patient also had a decompressive craniotomy.



Fig. 6. 56 year old man with acute left hemiparesis. There is loss of differentiation of the basal ganglia on the right as well as sulcal effacement.

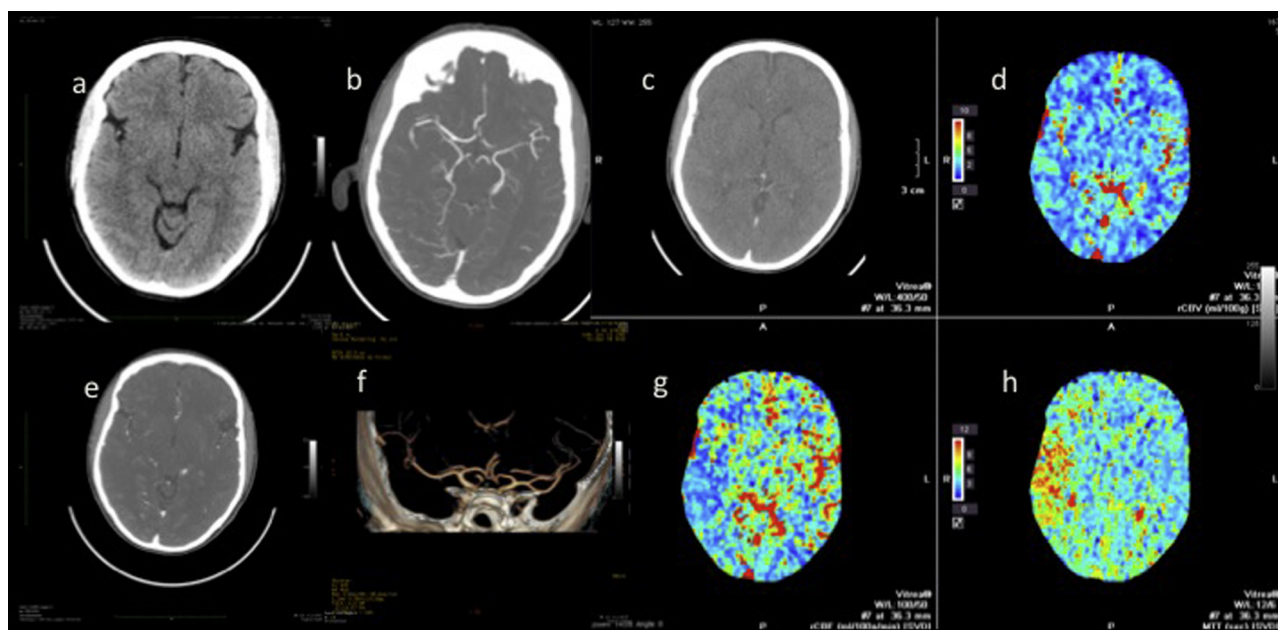


Fig. 7. Patient with a left-sided hemiparesis. There is a small hyperdense media (a) on the right. Mismatch between the maps of rCBV (d) and rCBF (g), with an increase in MTT (h).

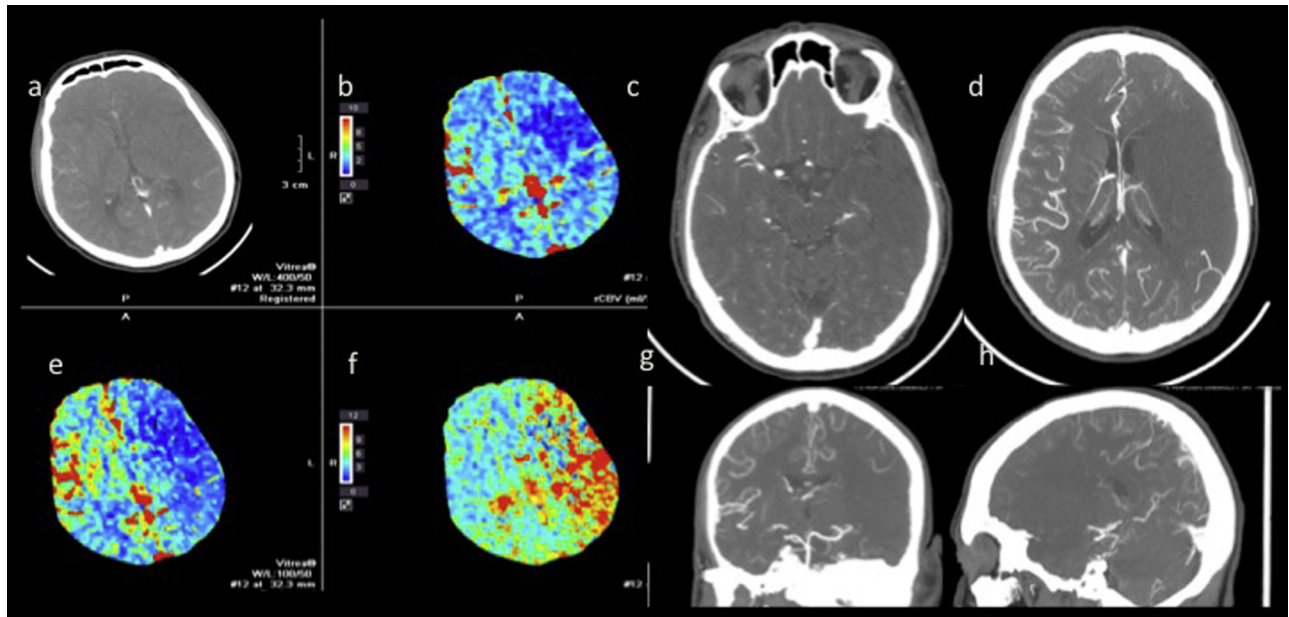


Fig. 8. Patient with aphasia and right-sided hemiparesis. Match: decreased rCBV (b) and rCBF (e) and an increased MTT (f). This patient will undergo complete MCA infarction. There is severe hypodensity on the MIPs of the angio-CT (c,d,g,h).

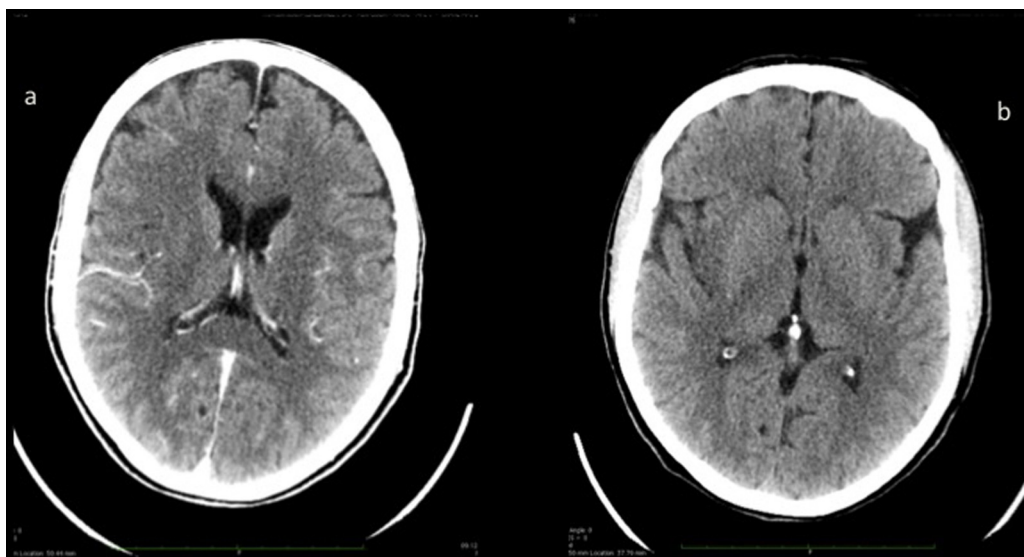


Fig. 9. Patient with collaterals. On the acute post-contrast CT (a), leptomeningeal collaterals are visible, leading to a small insular lesion on the follow-up CT (b).

5. Angio-CT

While the clot may in many cases be seen on the unenhanced CT images as a dense artery, CT angiography techniques that almost rival DSA in their accuracy have now been developed. Indeed, this is an area where the development of spiral CT and volumetric CT with more and more parallel detectors produces dynamic angiographic images with the scanner following the luminographic filling of the vessel by the contrast. This improves visualization of the clot, which is important since length has proven to be a predictor of outcome [47]. CT angiography can also be obtained on the angiography table during and after interventions using flat panel techniques [48]. Since the aim is not just to revascularize with thrombectomy or thrombolysis, but also to insure tissue survival by determining the

presence or absence of penumbra or of the presence of collateral flow, additional CT techniques have now been proposed and seem to be widely accepted. It has been known for years that the presence of collateral flow plays a major survival in tissue prognosis and survival [49]; indeed, not just do the collaterals provide flow but they also ensure volume: thus during the acute penumbral state, this is one of the traditionally accepted methods the brain employs in order to maintain function. While the presence of collaterals can be seen on the one hand with conventional DSA during intervention or even with doppler ultrasound, it would be important to assess them during the pre-treatment stage in order to assess the vascular state. This is one area where CT and MRI have shown to have weaknesses until now. MR techniques using arterial spin labeling for vascular tagging [50] have shown promise but are difficult to

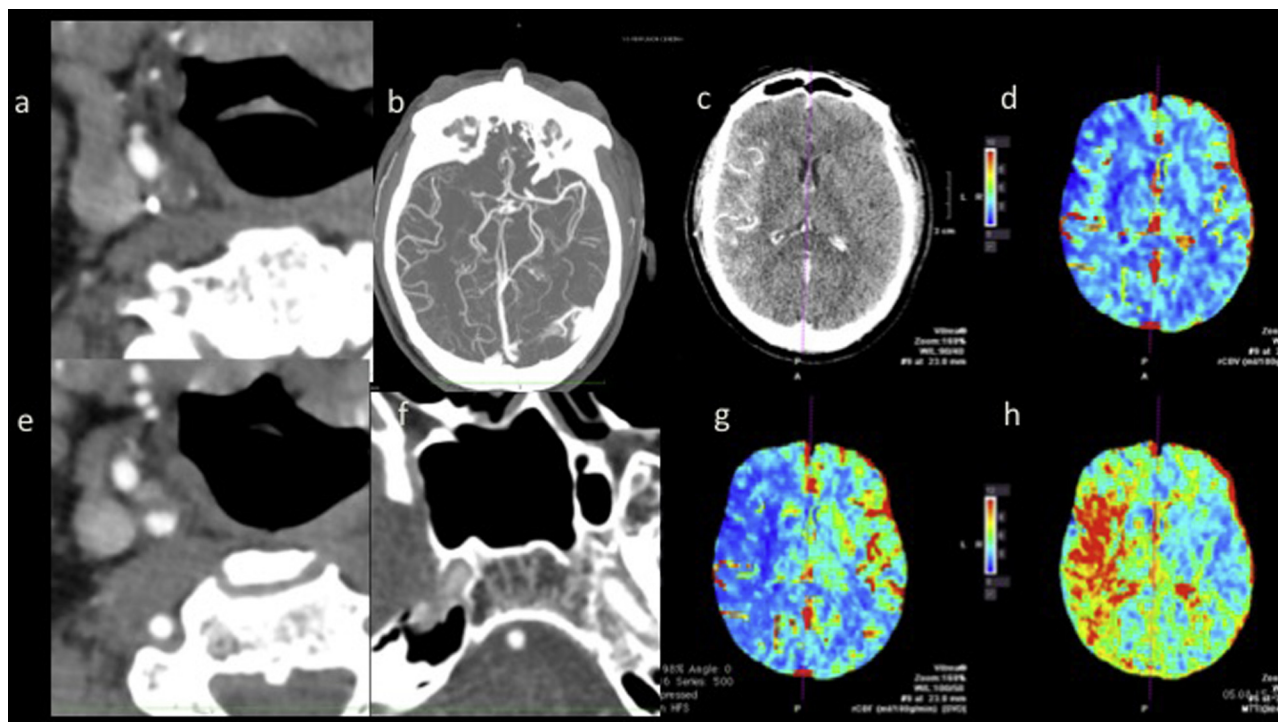


Fig. 10. High-grade stenosis on the right sided ICA, with embolus in the MCA and hypoperfusion with mismatch: CBV is normal (d), with a decrease in CBF (g) and increased MTT (h).

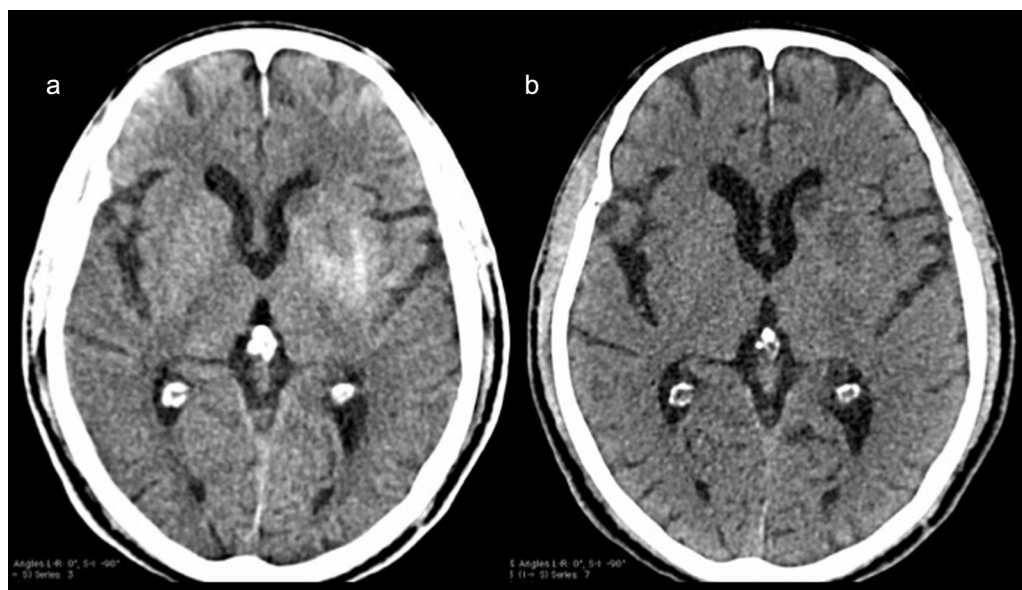


Fig. 11. Patient having undergone thrombolysis for a left MCA stroke. The CT shows hyperdensity in the basal ganglia. The dual energy CT shows the densities to disappear, meaning they correspond to contrast and not hemorrhage.

implement due to their complexity and low resolution. However an early sign of the presence of collaterals is the presence of more vessels on the enhanced CT in the affected territory when compared to the other side. While this is a rather crude and not very reliable sign, it has led investigators to consider using CT based techniques. One such newly developed technique is the use of multi-phase CT where imaging is repeated and one can see the presence of collaterals [51]. This was shown to be of importance in recent trials. The main problem is that, at the moment, perfusion and collateral

imaging tend to be mutually exclusive, whereas both would be necessary for the assessment of the patient. As we have seen scanners becoming faster and faster over the last decades, we do not doubt that this will also be resolved (Fig. 3).

6. Other techniques

Other CT techniques are emerging that seem to have a potential impact on the management of patients with acute stroke. One such

technique is dual energy CT [52]. Dual energy CT has at least two main applications at the level of the parenchyma: here after an intervention, it allows to differentiate blood from contrast: indeed, very often after an intervention has been performed, there may be pooling of contrast media in the area of the ischemic event that may look like hemorrhage. While pure contrast will be much more dense and not too difficult to recognize, in cases where there may be a mixture of both, it is necessary to assess the quantity of blood in relation to the contrast. Also Dual energy CT seems to be able to improve delineation of acutely infarcted areas. It should also aid in the determination of the nature of the embolus: indeed it could help to explore which emboli might contain more calcium and less fibrin or the opposite and thus be extremely useful for the selection of appropriate treatment. In fact, highly calcified clots may respond better to mechanic methods just as will those with a high red blood cell count, whereas clots with more fibrin may respond better to pharmacological treatments (Fig. 4).

7. Discussion

Since the development of potentially curative treatments, there is a pressing need to develop a quick and reliable technique to evaluate the brain. In stroke, where the onset of symptoms is acute and the pathophysiological cascade that goes from simply neuronal paralysis to eventual neuronal death is rather rapid, it is indispensable that whatever measure is taken should be precise and adapted to the situation. This is at the moment one of the primary reasons why CT has been chosen in many institutions (Fig. 5). While it is true that MRI can offer more solid evidence of acute ischemia in stroke, especially by the use of diffusion, susceptibility-weighted imaging and even perfusion, these have in part failed to establish MR as the method of choice. Indeed, many reasons that speak for the use of MRI cannot overcome some of the inherent disadvantages, such as work-flows that are often slower and harder to interrupt as well as difficulty in implementing simple protocols doable by technicians and interpretable by on-call residents. This is especially true for the detection of hemorrhage, which is still the main reason imaging is performed: to detect another cause of possible acute neurological dysfunction. Acute blood, which is clearly hyperdense, is extremely easy to detect on CT but may be more problematic to confirm using MR techniques, even though there is an abundant literature that states it to be easily done (Fig. 6). Also, a stroke patient can be rapidly placed on the scanning table and monitored and subsequently removed, and the supervising physicians or nurses can stay in the room if needed, provided protection is used against radiation. For the acute triage of cerebral bleeding, CT is clearly superior. Once acute hemorrhage as the cause of symptoms has been excluded, treatment can be considered for acute ischemia, providing that further information provides positive proof of ischemia and occlusion. Indeed, the early studies based on only plain CT exclusion of bleeding could not prevent a few patients with other diseases mimicking stroke being treated. Thrombolysis, with its potential of bleeding and even thrombectomy with its inherent invasivity are tools where one needs to be certain that we are dealing with the right disease process, i.e. Stroke. Therefore it is evident that on the one hand we need to be able to measure more clearly the extent of ischemia on the first plain CT. This can be done by using scores such as the ASPECTS score, which can help to partly quantify the area that is affected. Previous scores such as the von Kummer rule of 30% worked well but were slightly too rough at times and needed more subjective bias (Fig. 7). CT overall has shown itself to be the method of choice since in theory it can reliably show brain hemorrhage, and the early CT signs will provide some idea if ischemia is indeed present and in which territory: further evaluations include angio-CT that will demonstrate on the one hand the

position and the length of the thrombus as well as the presence of any potential carotid lesions that may be the cause. In the future this will probably be further enhanced by the possibility of performing cranio-cardiac angio-CT where one can look at the heart, the aorta and the carotids and intracranial vessels in order to obtain a full assessment of the embolus and its possible origin. Then, once that is done, techniques that evaluate the vascularization and its effect on hemodynamics must be used (Fig. 8). Here, at the moment, one has to choose between either using perfusion imaging in order to detect the presence or absence of a mismatch between the rCVF and rCBF maps. While not as fully validated as perfusion MRI, CT perfusion is necessary in addition to exclude stroke-like mimicks. One technique that seems to have great promise is the detection of presence or absence of collaterals on CT in order to predict the sustainability of the ischemic brain. All these techniques are well validated for the MCS but seem adaptable to most other territories [53]. While it is associated with slightly higher radiation and also at the moment incompatible with concurrent perfusion, the technique is finding an increased acceptance among neurointerventionalists (Fig. 9).

8. Conclusion

Imaging techniques based on Computed tomography have become the technique of choice for the acute triage of stroke patients. Unenhanced CT is still the gold standard for the exclusion of acute hemorrhage which is the first aim of any examination of a patient with acute neurological deficits attributable to a cerebral cause (Fig. 10). It is also clear that with new revascularization techniques becoming available, it is becoming indispensable also to obtain images of the vessels to see the occlusion and its nature as well as to assess the cerebrovascular status in order to assess the best technique for improved patient outcomes (Fig. 11).

References

- [1] The NINDS rt-PA stroke study group, Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke, *N. Engl. J. Med.* 333 (1995) 1581–1587.
- [2] W. Hacke, M. Kaste, C. Fieschi, D. Toni, E. Lesaffre, R. von Kummer, G. Boysen, E. Bluhmki, G. Höxter, M.H. Mahagne, et al., Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke, *Eur. Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*, *JAMA*, 274 (October 4 (13)) (1995) 1017–1025.
- [3] H. Zeumer, Vascular recanalizing techniques in interventional neuroradiology, *J. Neurol.* 231 (6) (1985) 287–294.
- [4] W.S. Smith, G. Sung, S. Starkman, J.L. Saver, C.S. Kidwell, Y.P. Gobin, H.L. Lutsep, G.M. Nesbit, T. Grobelny, M.M. Rymer, I.E. Silverman, R.T. Higashida, R.F. Budzik, M.P. Marks, MERCI trial safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial, *Stroke* 36 (July (7)) (2005) 1432–1438.
- [5] K.O. Lövblad, A.E. Baird, Computed tomography in acute ischemic stroke, *Neuroradiology* (2016).
- [6] K.O. Lövblad, A.E. Baird, Actual diagnostic approach to the acute stroke patient, *Eur. Radiol.* 16 (June (6)) (2006) 1253–1269.
- [7] K.O. Lövblad, L. Pierot, Neuroradiology of acute stroke, where are we today? *J. Neuroradiol.* 42 (February (1)) (2015) 1–2.
- [8] V.M. Pereira, M.I. Vargas, A. Marcos, P. Bijlenga, A.P. Narata, S. Haller, K.O. Lövblad, Diagnostic neuroradiology for the interventional neuroradiologist, *World J. Radiol.* 28 (November 5 (11)) (2013) 386–397.
- [9] V.M. Pereira, H. Yilmaz, A. Pellaton, L.A. Slater, T. Krings, K.O. Lövblad, Current status of mechanical thrombectomy for acute stroke treatment, *J. Neuroradiol.* 42 (February (1)) (2015) 12–20.
- [10] T.G. Jovin, A. Chamorro, E. Cobo, M.A. de Miquel, C.A. Molina, A. Rovira, L. San Román, J. Serena, S. Abilleira, M. Ribó, M. Millán, X. Urra, P. Cardona, E. López-Cancio, A. Tomasello, C. Castaño, J. Blasco, L. Aja, L. Dorado, H. Quesada, M. Rubiera, M. Hernandez-Pérez, M. Goyal, A.M. Demchuk, R. von Kummer, M. Gallofré, A. Dávalos, REVASCAT Trial Investigators, Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke, *N. Engl. J. Med.* 24 (June 11 (24)) (2015) 2296–2306.
- [11] J.L. Saver, M. Goyal, A. Bonafe, H.C. Diener, E.I. Levy, V.M. Pereira, G.W. Albers, C. Cognard, D.J. Cohen, W. Hacke, O. Jansen, T.G. Jovin, H.P. Mattie, R.G. Nogueira, A.H. Siddiqui, D.R. Yavagal, B.W. Baxter, T.G. Devlin, D.K. Lopes, V.K. Reddy, R. du Mesnil de Rochemont, O.C. Singer, R. Jahan, SWIFT PRIME Investigators, Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke, *N. Engl. J. Med.* 372 (June 11 (24)) (2015) 2285–2295.

- [12] B.C. Campbell, P.J. Mitchell, T.J. Kleinig, H.M. Dewey, L. Churilov, N. Yassi, B. Yan, R.J. Dowling, M.W. Parsons, T.J. Oxley, T.Y. Wu, M. Brooks, M.A. Simpson, F. Miteff, C.R. Levi, M. Krause, T.J. Harrington, K.C. Faulder, B.S. Steinfert, M. Priglinger, T. Ang, R. Scroop, P.A. Barber, B. McGuinness, T. Wijeratne, T.G. Phan, W. Chong, R.V. Chandra, C.F. Bladin, M. Badve, H. Rice, L. de Villiers, H. Ma, P.M. Desmond, G.A. Donnan, S.M. Davis, EXTEND-IA Investigators, Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection, *N. Engl. J. Med.* 372 (March 12 (11)) (2015) 1009–1018.
- [13] M. Goyal, A.M. Demchuk, B.K. Menon, M. Eesa, J.L. Rempel, J. Thornton, D. Roy, T.G. Jovin, R.A. Willinsky, B.L. Sapkota, D. Dowlathshahi, D.F. Frei, N.R. Kamal, W.J. Montanera, A.Y. Poppe, K.J. Ryckborst, F.L. Silver, A. Shuaib, D. Tampieri, D. Williams, O.Y. Bang, B.W. Baxter, P.A. Burns, H. Choe, J.H. Heo, C.A. Holmstedt, B. Jankowitz, M. Kelly, G. Linares, J.L. Mandzia, J. Shankar, S.I. Sohn, R.H. Swartz, P.A. Barber, S.B. Coutts, E.E. Smith, W.F. Morrish, A. Weill, S. Subramaniam, A.P. Mitha, J.H. Wong, M.W. Lowerison, T.T. Sajobi, M.D. Hill, ESCAPE Trial Investigators, Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke, *N. Engl. J. Med.* 372 (March (11)) (2015) 1019–1030.
- [14] A. Dávalos, J. Alvarez-Sabín, J. Castillo, E. Díez-Tejedor, J. Ferro, E. Martínez-Vila, J. Serena, T. Segura, V.T. Cruz, J. Masjuan, E. Cobo, J.J. Secades, International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators, Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial), *Lancet* 380 (July 28 (9839)) (2012) 349–357.
- [15] V.M. Pereira, K.O. Löwblad, Interventional neuroradiology of stroke, still not dead, *World J. Radiol.* 5 (December 28 (12)) (2013) 450–454.
- [16] C.S. Kidwell, R. Jahan, J. Gornbein, J.R. Alger, V. Nenov, Z. Ajani, L. Feng, B.C. Meyer, S. Olson, L.H. Schwamm, A.J. Yoo, R.S. Marshall, P.M. Meyers, D.R. Yavagal, M. Wintermark, J. Guzy, S. Starkman, J.L. Saver, the MR RESCUE Investigators, A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke, *N. Engl. J. Med.* 368 (March 7 (10)) (2013) 914–923.
- [17] J.P. Broderick, Y.Y. Palesch, A.M. Demchuk, S.D. Yeatts, P. Khatir, M.D. Hill, E.C. Jauch, T.G. Jovin, B. Yan, F.L. Silver, R. von Kummer, C.A. Molina, B.M. Demaerschalk, R. Budzik, W.M. Clark, O.O. Zaidat, T.W. Malisch, M. Goyal, W.J. Schonewille, M. Mazighi, S.T. Engelster, C. Anderson, J. Spilker, J. Carrozzella, K.J. Ryckborst, L.S. Janis, R.H. Martin, L.D. Foster, T.A. Tomsick, the Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators, Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke, *N. Engl. J. Med.* 368 (March 7 (10)) (2013) 893–903.
- [18] A. Ciccone, L. Valvassori, M. Michelatti, A. Sgoifo, M. Ponzio, R. Sterzi, E. Boccardi, SYNTHESIS Expansion Investigators, Endovascular treatment for acute ischemic stroke, *N. Engl. J. Med.* 368 (March 7 (10)) (2013) 904–913.
- [19] M.I. Chimowitz, Endovascular treatment for acute ischemic stroke—still unproven, *N. Engl. J. Med.* 368 (March 7 (10)) (2013) 952–955.
- [20] K.O. Löwblad, S. Altrichter, V. Mendes Pereira, M. Vargas, A. Marcos Gonzalez, S. Haller, R. Sztajzel, Imaging of acute stroke: CT and/or MRI, *J. Neuroradiol.* 42 (February (1)) (2015) 55–64.
- [21] V.M. Pereira, A.P. Narata, A.M. Gonzalez, R. Sztajzel, K.O. Lovblad, Use of stentrievors in acute stroke: tips, tricks, and current results, *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 15 (March (1)) (2012) 68–77.
- [22] C.S. Kidwell, J.A. Chalela, J.L. Saver, S. Starkman, M.D. Hill, A.M. Demchuk, J.A. Butman, N. Patronas, J.R. Alger, L.L. Latour, M.L. Luby, A.E. Baird, M.C. Leary, M. Tremwel, B. Ovbiagele, A. Fredieu, S. Suzuki, J.P. Villablanca, S. Davis, B. Dunn, J.W. Todd, M.A. Ezzeddine, J. Haymore, J.K. Lynch, L. Davis, S. Warach, Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage, *JAMA* 292 (October 20 (15)) (2004) 1823–1830.
- [23] J.A. Chalela, C.S. Kidwell, L.M. Nentwich, M. Luby, J.A. Butman, A.M. Demchuk, M.D. Hill, N. Patronas, L. Latour, S. Warach, Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison, *Lancet* 369 (January 27 (9558)) (2007) 293–298.
- [24] K.O. Löwblad, V.M. Pereira, MRI of acute stroke: what went wrong? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 36 (November (11)) (2015) 1996–1997.
- [25] H.P. Adams Jr, G. del Zoppo, M.J. Alberts, D.L. Bhatt, L. Brass, A. Furlan, R.L. Grubb, R.T. Higashida, E.C. Jauch, C. Kidwell, P.D. Lyden, L.B. Morgenstern, A.I. Qureshi, R.H. Rosenwasser, P.A. Scott, E.F. Wijdicks, American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology, Intervention Council, Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease, Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups, Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, 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* 38 (5) (2007) 1655–1711.
- [26] K.O. Löwblad, S. Altrichter, M. Viallon, R. Sztajzel, J. Delavelle, M.I. Vargas, M. El-Koussy, A. Federspiel, L. Sekoranja, Neuro-imaging of cerebral ischemic stroke, *J. Neuroradiol.* 35 (October (4)) (2008) 197–209.
- [27] M. Wintermark, R. Sincic, D. Sridhar, J.D. Chien, Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications, *J. Neuroradiol.* 35 (December (5)) (2008) 253–260.
- [28] J. Donahue, M. Wintermark, Perfusion CT and acute stroke imaging: foundations, applications, and literature review, *J. Neuroradiol.* 42 (February (1)) (2015) 21–29.
- [29] M. Goyal, A.P. Jadhav, A. Bonafe, H. Diener, V. Mendes Pereira, E. Levy, B. Baxter, T. Jovin, R. Jahan, B.K. Menon, Analysis of workflow and time to treatment and the effects on outcome in endovascular treatment of acute ischemic stroke: results from the SWIFT PRIME randomized controlled trial, *Radiology* 279 (June (3)) (2016) 888–897.
- [30] R. von Kummer, R. Holle, U. Gizyska, E. Hofmann, O. Jansen, D. Petersen, M. Schumacher, K. Sartor, Interobserver agreement in assessing early CT signs of middle cerebral artery infarction, *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 17 (October (9)) (1996) 1743–1748.
- [31] R. von Kummer, U. Meyding-Lamadé, M. Forsting, L. Rosin, K. Rieke, W. Hacke, K. Sartor, Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk, *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 15 (January (1)) (1994) 9–15.
- [32] K.O. Löwblad, C. Ozdoba, L. Remonda, G. Schroth, Computed tomography attenuation values in acute basilar occlusion, *Cerebrovasc. Dis.* 4 (1994) 407–411.
- [33] C.K. Koo, E. Teasdale, K.W. Muir, What constitutes a true hyperdense middle cerebral artery sign? *Cerebrovasc. Dis.* 10 (2000) 419–423.
- [34] L. Bouchez, K.O. Lovblad, Z. Kulcsar, Pretherapeutic characterization of the clot in acute stroke, *J. Neuroradiol.* 43 (June (3)) (2016) 163–166.
- [35] J.M. Niesten, I.C. van der Schaaf, G.J. Biessels, A.E. van Otterloo, T. van Seeters, A.D. Horsch, M.J. Luitse, Y. van der Graaf, L.J. Kappelle, W.P. Mali, B.K. Velthuis, DUTch acute stroke trial (DUST). Relationship between thrombus attenuation and different stroke subtypes, *Neuroradiology* 55 (September (9)) (2013) 1071–1079, <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-013-1217-y> (Epub 2013 Jun 21).
- [36] J.M. Niesten, I.C. van der Schaaf, L. van Dam, A. Vink, J.A. Vos, W.J. Schonewille, P.C. de Bruin, W.P. Mali, B.K. Velthuis, Histopathologic composition of cerebral thrombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtype and thrombus attenuation, *PLoS One* 9 (February 11 (2)) (2014) e88882, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0088882> (eCollection).
- [37] G. Mair, E.V. Boyd, F.M. Chappell, R. von Kummer, R.I. Lindley, P. Sandercock, J.M. Wardlaw, IST-3 Collaborative Group, Sensitivity and specificity of the hyperdense artery sign for arterial obstruction in acute ischemic stroke, *Stroke* 46 (January 46 (1)) (2015) 102–107.
- [38] G. Mair, R. von Kummer, Z. Morris, A. von Heijne, N. Bradey, L. Cala, A. Peeters, A.J. Farrall, A. Adams, G. Potter, G. Cohen, P.A. Sandercock, R.I. Lindley, J.M. Wardlaw, IST-3 Collaborative Group, Effect of alteplase on the CT hyperdense artery sign and outcome after ischemic stroke, *Neurology* 86 (January 12 (2)) (2016) 118–125.
- [39] T. Kharitonova, N. Ahmed, M. Thorén, J.M.R. Wardlaw von Kummer, J. Gahn, N. Wahlgren, Hyperdense middle cerebral artery sign on admission CT scan—prognostic significance for ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the safe implementation of thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register, *Cerebrovasc. Dis.* 27 (1) (2009) 51–59.
- [40] R. von Kummer, K.L. Allen, R. Holle, L. Bozzao, S. Bastianello, C. Manelfe, E. Bluhmki, P. Ringleb, D.H. Meier, W. Hacke, Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy, *Radiology* 205 (November (2)) (1997) 327–333.
- [41] J.H. Pexman, P.A. Barber, M.D. Hill, R.J. Sevik, A.M. Demchuk, M.E. Hudon, W.Y. Hu, A.M. Buchan, Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke, *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 22 (September (8)) (2001) 1534–1542.
- [42] M.D. Hill, H.A. Rowley, F. Adler, M. Eliasziw, A. Furlan, R.T. Higashida, L.R. Wechsler, H.C. Roberts, W.P. Dillon, N.J. Fischbein, C.M. Firszt, G.A. Schulz, A.M. Buchan, PROACT-II Investigators, Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS, *Stroke* 34 (August (8)) (2016) 1925–1931.
- [43] S.B. Coutts, A.M. Demchuk, P.A. Barber, W.Y. Hu, J.E. Simon, A.M. Buchan, M.D. Hill, VISION Study Group, Interobserver variation of ASPECTS in real time, *Stroke* 35 (May (5)) (2004) e103–e105.
- [44] G. Schlaug, A. Benfield, A.E. Baird, B. Siewert, K.O. Löwblad, R.A. Parker, R.R. Edelman, S. Warach, The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI, *Neurology* 53 (October 22 (7)) (1999) 1528–1537.
- [45] J. Astrup, L. Symon, N.M. Branston, N.A. Lassen, Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischaemia, *Stroke* (January–February 8 (1)) (1977) 51–57.
- [46] J. Astrup, B.K. Siesjö, L. Symon, Thresholds in cerebral ischaemia—the ischaemic penumbra, *Stroke* 12 (6) (1981) 723–735.
- [47] C.H. Riedel, P. Zimmermann, U. Jensen-Kondering, R. Stिंगe, G. Deuschl, O. Jansen, The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length, *Stroke* 42 (June 42 (6)) (2011) 1775–1777 (PMID: 21474810).
- [48] R. Blanc, S. Pistocchi, D. Babic, B. Bartolini, M. Obadia, S. Alamowitch, M. Piotin, Intravenous flat-detector CT angiography in acute ischemic stroke management, *Neuroradiology* 54 (April 54 (4)) (2012) 383–391 (PMID: 21625990).
- [49] J. Donahue, S. Sumer, M. Wintermark, Assessment of collateral flow in patients with cerebrovascular disorders, *J. Neuroradiol.* 41 (October 41 (4)) (2014) 234–242.
- [50] S. Altrichter, Z. Kulcsar, L. Sekoranja, D. Rüfenacht, M. Viallon, K.O. Lovblad, Arterial spin labeling demonstrates early recanalization after stroke, *J. Neuroradiol.* 36 (May 36 (2)) (2009) 109–111 (PMID: 19056124).

- [51] B.K. Menon, C.D. d'Esterre, E.M. Qazi, M. Almekhlafi, L. Hahn, A.M. Demchuk, M. Goyal, Multiphase CT angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke, *Radiology* 275 (May (2)) (2015) 510–520.
- [52] J. Gariani, V. Cuvinciuc, D. Courvoisier, B. Krauss, V. Mendes Pereira, R. Sztajzel, K.O. Lovblad, M.I. Vargas, Diagnosis of acute ischemia using dual energy CT after mechanical thrombectomy, *J. Neurointerv. Surg.* (November (3)) (2015), <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011988> (pii: neurintsurg-2015-011988).
- [53] P.A. Poletti, V.M. Pereira, K.O. Lovblad, L. Canel, R. Sztajzel, M. Becker, T. Perneger, A. Platon, Basilar artery occlusion: prognostic signs of severity on computed tomography, *Eur. J. Radiol.* 84 (July (7)) (2015) 1345–1349.



Available online at

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com/en



EDITORIAL

Pretherapeutic characterization of the clot in acute stroke



Now, one year after ground-breaking publications regarding the safety and efficacy of endovascular techniques in acute stroke [1–4], it seems to be even more important to assess the diagnostic tools at our disposal to help select patients for treatment [5,6].

Over the last two decades, the progress in treatment has been paralleled by advances in diagnostic techniques: during the decade of the brain, right after the first studies which demonstrated the utility of intravenous thrombolysis [7,8] both computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) underwent technological breakthroughs that allowed an earlier diagnosis of ischemia than had previously been possible [9,10]: by using techniques such as diffusion MR and perfusion CT one could demonstrate changes associated with ischemia well within the therapeutic window (initially at 3 hours after onset).

Until then, imaging in stroke had been either used to detect life-threatening massive hemorrhage or as a mere documentation of infarcts in patients that would result in long-term rehabilitation.

Over the last few years, at least in the neuroradiological community, we have seen an acceptance of a shift from intravenous therapy to an initial intra-arterial local fibrinolysis and now to mechanical thrombectomy [11].

This has not been without controversy, many authors were previously reluctant to support endovascular techniques due to negative early reports [12,13] that not only showed a non-superiority of endovascular techniques over the accepted intravenous therapy but also showed that thrombectomy and imaging selection were useless [14,15]. This was contrary to what many in the interventional world believed [16] and which would lead to further investigation using improved clinical trials with improved newer generations of endovascular tools.

However with the publication of the recent positive trials for endovascular techniques, growing evidence has accumulated that these technologies can now safely treat stroke and probably provide improved outcomes [17], mainly with

clot extraction using also imaging techniques for patient selection.

After some disappointment in reported trials, the MR CLEAN study demonstrated that endovascular treatment has had a positive impact on recanalization [17,18], this was later supported by the subsequent studies such as the REVASCAT, SWIFT PRIME and ESCAPE trials [1–3,19].

Thus, since mechanical clot extraction is now the method that now seems to be becoming more and more popular as an undisputed method of treatment, there is increased evidence showing that we now need to better image the embolus itself in order to select patients for thrombectomy [20].

This treatment may be combined with thrombolysis or used alone as primary treatment. What seems to be increasingly important to consider is that clot composition itself may have an implication on the chosen therapy [21] and that it would be helpful to be able to characterize clot composition by imaging.

It must be noted that CT has been able to demonstrate vascular hyperdensity for decades and the so-called dense artery sign (called the dense artery sign, hyperdense artery sign or even the dot sign) is a known sign of acute stroke [22–24]. This sign is now found to be present increasingly in the affected vessel of patients with the use of high resolution CT with thin slices and remains a strong indicator of stroke [25,26].

Hopefully this should also allow differentiating between red and white clots. Indeed, from the hematological literature, we know that we may find clots that are either composed of mainly red blood cells or of fibrin; due to this the clot one encounters may on the one hand have a different origin (cardiac or carotid) but also a different composition and thus may also react differently depending upon which treatment modality is chosen. Indeed, the dense artery sign we see on CT and the gradient blooming effect visible on T2* MR images reflect an occlusive thrombus. The dense artery sign and the blooming effect on MR seem to

reflect the red blood cell content, whereas the absence of these signs may signify more fibrin-predominant thrombi [27].

In addition, we now know that clot location length and burden can play an important role in outcome and treatment possibilities [28–30]. Especially Riedel et al. reported that a length of more than 8 mm would indicate no effect of intravenous therapy [31], and overall we have now observed that in patients undergoing endovascular therapy the rate of recanalization decreases proportionally with thrombus length [32,33].

New imaging techniques currently emerging could help better define the composition of the clot. Cerebral clots may contain various degrees of fibrin, calcifications or debris, all of which may respond differently to the different modalities [34].

With this in mind, the more solid or calcific plaques may be more resistant to intravenous pharmacological treatment than those composed predominantly of fibrin [35]. Transcranial Doppler can partly differentiate already between gaseous and embolic material but this is now insufficient or not adequate for the new treatment modalities [36]. What is interesting is that despite the evolution in imaging techniques over the years, their use in trials have lagged behind: indeed while imaging seems undisputed for the early NEJM paper as well as for the recent trials, these have up to now not focused on the clot itself. This seems even stranger knowing that in the recent clot extraction studies, patient selection based on imaging findings was central [4]. In the early stroke studies, rudimentary brain imaging based on unenhanced CT criteria were used for patient selection: the only imaging inclusion criteria was the absence of hemorrhage in the initial studies.

However this is currently in complete opposition with the technical advances that we have known that help us characterize the brain and its vessels. It has become evident that imaging tissue damage (e.g. a large hypodensity or diffusion-weighted lesion) and viability (based on perfusion maps derived from CT or MR perfusion) is now established clearly.

This may not be enough in order to help to determine which method to choose for revascularization since clot length and composition may positively or negatively impact on the effect of a chosen treatment modality.

It is becoming increasingly clear that since clot extraction is the now proposed method, with the corollary that the nature of the clot demonstrated should be improved in order to optimize the choice of the endovascular tool to be employed.

Clot characterization may additionally help determine which clots may benefit from either intravenous treatment alone as well as which clots, because of their composition, may necessitate dedicated retrievers [6].

More emphasis might be put on simple measurements of Hounsfield units on unenhanced CT since clot composition could play a role in patient selection as new evidence points to the fact that clot density may predict its recanalization after therapy and thus have an impact on patient outcomes [37,38].

In a recent study, Uchiyama et al. found that the characterization of the carotid plaque (which is one of the possible causes of embolism) using CT was able to demonstrate that

there was a correlation between plaque density and the number of brain lesions [39].

Further emerging imaging technologies such as dual energy-CT techniques could help in improving clot visualization and characterization.

Positron emission tomography (PET) CT techniques that have been utilized may be more exotic and less useful in the acute setting of stroke [40], especially since MR techniques are constantly improving, with the advent of higher field strengths and more advanced sequences [41,42]. These may eventually provide further answers to the nature of the clot.

Stroke MR may also have an additional role in patient selection despite having been somewhat neglected recently [43,44].

Therefore, there is great hope that by improving or adapting imaging modalities, we can detect patients that require a certain type of treatment earlier on. This said, now that we have new endovascular modalities available that facilitate stroke treatment, it is necessary to go beyond simple diagnostic imaging and look among others into the composition of the clot in order to adapt the technique utilized in order to improve recanalization and patient outcomes. Also we must never forget that whenever we are considering these patients for treatment, we cannot just use basic parenchymal imaging, vascular imaging or perfusion techniques but we must use them all together in order to obtain the best idea of what can be done in the least amount of time. Only then will diagnostic methods be ready for the new neuro-interventional age [45].

Thus, we can decide when to extract, what to extract and how to extract the thrombus and not rely on guess-work for what may be the most appropriate method in a very often complicated and serious situation.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2296–306.
- [2] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2285–95.
- [3] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(11):1019–30.
- [4] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372(11):1009–18.
- [5] Lövgren KO, Altrichter S, Viallon M, Sztajzel R, Delavelle J, Vargas MI, et al. Neuro-imaging of cerebral ischemic stroke. *J Neuroradiol* 2008;35(4):197–209.
- [6] Pereira VM, Yilmaz H, Pellaton A, Slater LA, Krings T, Lovblad KO. Current status of mechanical thrombectomy for acute stroke treatment. *J Neuroradiol* 2015;42(1):12–20.

- [7] The NINDS rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7.
- [8] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274(13):1017–25.
- [9] Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(6):1061–6.
- [10] Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, Chien JD. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *J Neuroradiol* 2008;35(5):253–60.
- [11] Pierot L, Cognard C, Bracard S. The long way for positive trials for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neuroradiol* 2015;42:65–6.
- [12] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):904–13.
- [13] Chimowitz MI. Endovascular treatment for acute ischemic stroke –still unproven. *N Engl J Med* 2013;368(10):952–5.
- [14] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):914–23.
- [15] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. "Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):893–903.
- [16] Pereira VM, Lövblad KO. Interventional neuroradiology of stroke, still not dead. *World J Radiol* 2013;5(12):450–4.
- [17] Pierot L, Derdeyn C. Interventionalist perspective on the new endovascular trials. *Stroke* 2015;46:1440–6.
- [18] Pierot L, Pereira V, Cognard C, von Kummer R. Teaching lessons by MR CLEAN. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:819–21.
- [19] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(1):11–20.
- [20] Gasparian GG, Sanossian N, Shiroishi MS, Liebeskind DS. Imaging of occlusive thrombi in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015;10:298–305.
- [21] Singh P, Kaur R, Kaur A. Clot composition and treatment approach to acute ischemic stroke: the road so far. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16(4):494–7.
- [22] Schuknecht B, Ratzka M, Hofmann E. The "dense artery sign" –major cerebral artery thromboembolism demonstrated by computed tomography. *Neuroradiology* 1991;33(1):94.
- [23] Lövblad KO, Ozdoba C, Remonda L, Schroth G. Computed tomography attenuation values in acute basilar occlusion. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:407–11.
- [24] Whitesell RT, Steenburg SD. Imaging findings of acute intravascular thrombus on non-enhanced computed tomography. *Emerg Radiol* 2014;21(3):271–7.
- [25] Niesten JM, van der Schaaf IC, van der Graaf Y, Kappelle LJ, Biessels GJ, Horsch AD, et al. Predictive value of thrombus attenuation on thin-slice non-contrast CT for persistent occlusion after intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2014;37(2):116–22.
- [26] Frölich AM, Schrader D, Klotz E, Schramm R, Wasser K, Knauth M, et al. 4D CT angiography more closely defines intracranial thrombus burden than single-phase CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(10):1908–13.
- [27] Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke* 2011;42:1237–43.
- [28] Moftakhar P, English JD, Cooke DL, Kim WT, Stout C, Smith WS, et al. Density of thrombus on admission CT predicts revascularization efficacy in large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44(1):243–5.
- [29] Sillanpää N, Saarinen JT, Rusanen H, Elovaara I, Dastidar P, Soimakallio S. Location of the clot and outcome of perfusion defects in acute anterior circulation stroke treated with intravenous thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(1):100–6.
- [30] Sillanpää N, Saarinen JT, Rusanen H, Hakomaki J, Laheteela A, Numminen H, et al. The clot burden score, the Boston Acute Stroke Imaging Scale, the cerebral blood volume ASPECTS, and two novel imaging parameters in the prediction of clinical outcome of ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolytic therapy. *Neuroradiology* 2012;54(7):663–72.
- [31] Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stिंगele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42(6):1775–7.
- [32] Soize S, Barbe C, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Pierot L. Predictive factors of outcome and hemorrhage after acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy. *Neuroradiology* 2013;55:977–87.
- [33] Soize S, Batista AL, Rodriguez Regent C, Trystram D, Tisserand M, Turc G, et al. Susceptibility vessel sign on T2* magnetic resonance imaging and recanalization results of mechanical thrombectomy with stent retrievers: a multicentre cohort study. *Eur J Neurol* 2015;22:967–72.
- [34] Piñero P, González A, Martínez E, Mayol A, Rafel E, González-Marcos JR, et al. Volume and composition of emboli in neuroprotected stenting of the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(3):473–8.
- [35] Timaran CH, Rosero EB, Martinez AE, Illaraza A, Modrall JG, Clagett GP. Atherosclerotic plaque composition assessed by virtual histology intravascular ultrasound and cerebral embolization after carotid stenting. *J Vasc Surg* 2010;52(5):1188–94.
- [36] Rodriguez RA, Nathan HJ, Ruel M, Rubens F, Dafoe D, Mesana T. A method to distinguish between gaseous and solid cerebral emboli in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(1):89–95.
- [37] Mokin M, Morr S, Natarajan SK, Lin N, Snyder KV, Hopkins LN, et al. Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2015;7:104–7.
- [38] Spiotta AM, Vargas J, Hawk H, Turner R, Chaudry MI, Battenhouse H, et al. Hounsfield unit value and clot length in the acutely occluded vessel and time required to achieve thrombectomy, complications and outcome. *J Neurointerv Surg* 2014;6:423–7.
- [39] Uchiyama N, Misaki K, Mohri M, Watanabe T, Hirota Y, Nakada M, et al. Association between carotid plaque composition assessed by multidetector computed tomography and cerebral embolism after carotid stenting. *Neuroradiology* 2012;54(5):487–93.
- [40] Kim JY, Ryu JH, Schellingerhout D, Sun IC, Lee SK, Jeon S, et al. Direct imaging of cerebral thromboemboli using computed tomography and fibrin-targeted gold nanoparticles. *Theranostics* 2015;5(10):1098–114.
- [41] Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke* 2011;42(5):1237–43.

- [42] Schellinger PD, Chalela JA, Kang DW, Latour LL, Warach S. Diagnostic and prognostic value of early MR Imaging vessel signs in hyperacute stroke patients imaged @3 hours and treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(3):618–24.
- [43] Lövblad KO, Pereira VM. MRI of acute stroke: what went wrong? *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(11):1996–7.
- [44] Lövblad KO, Altrichter S, Mendes Pereira V, Vargas M, Marcos Gonzalez A, Haller S, et al. Imaging of acute stroke: CT and/or MRI. *J Neuroradiol* 2015;42(1):55–64.
- [45] Lövblad KO, Pereira VM. Diagnostic neuroradiology: ready for the neuro-interventional age? *World J Radiol* 2012;4(9):401–4.

Laurie Bouchez
Karl-Olof Lovblad (MD)*

Zsolt Kulcsar (MD)
*Hôpitaux Universitaires de suisse, Service de
neuroradiologie diagnostique et interventionnelle, 1211
Genève 4, Switzerland*

* Corresponding author.

E-mail address: Karl-Olof.lovblad@hcuge.ch
(K.-O. Lovblad)

Available online 7 April 2016

Can clot density predict recanalization in acute ischemic stroke treated with intravenous tPA?

Laurie Bouchez^{1,2}, Stephen Altrichter², Alain Pellaton², Rafik Ouared², Zsolt Kulcsar², Roman Sztajzel³, Alexandra Platon¹, Paolo Machi¹, Pierre-Alexandre Poletti¹, and Karl-Olof Lövblad²

Clinical & Translational Neuroscience
January–June 2017: 1–6
© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2514183X17718310
journals.sagepub.com/home/ctn



Abstract

Stroke has become an absolute emergency that is treated by additional endovascular means or by replacing pharmacological options. Modern neuroradiological techniques such as computed tomography (CT) allow us to examine multiple parameters of the diseased brain. These focused on the parenchyma and hemodynamics for pretherapeutic decisions. However, it has become evident that the clot is the current target for interventional measures. Clot length is established as a marker for recanalization. The dense artery sign is known as an acute CT sign of stroke that is readily visible on acute nonenhanced CT. The rationale behind our study was to study if clot density might represent clot vulnerability or resistance to treatment. We conducted a prospective study of all consecutive stroke patients admitted to our hospital over 1 year, who presented with signs of acute middle cerebral artery stroke within the therapeutic window, and who underwent either intravenous or combined intravenous and intra-arterial thrombolysis. All patients were evaluated with a complete stroke CT protocol, transcranial color-coded duplex sonography monitoring, and clinical evaluation with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. We measured clot length using planimetry on unenhanced CT and measured Hounsfield units in the clots on the same images. A total of 31 patients were included in the study (19 men, 12 women, aged 35–90 years). We found that patients with a longer clot on the unenhanced CT had a higher NIHSS score, confirming previous literature. However, we found that patients with a lower clot density recanalized to a more marked degree and had a better clinical outcome. Patients who did not recanalize had a higher clot density (49 Hounsfield units) than those who did recanalize (23 Hounsfield units). Overall, measuring the clot seems to be an important additional parameter to be taken into account. In our study, CT clot density seems to correlate with clinical outcome and recanalization. The higher density seems to represent a higher red blood cell content. This is evidence that clot composition could play a much more important role in acute stroke than thought until now and characterizing it with imaging may help in choosing the adequate treatment modality. Higher density seems to reflect erythrocyte content. Therefore, patients with a longer and denser clot may necessitate direct thrombectomy.

Keywords

Stroke, computed tomography, hounsfield units, thrombolysis, clot

Introduction

Since the introduction of thrombolysis and thrombectomy, acute stroke has become a treatable emergency. Thus, over the last few years, we have seen a strong change in paradigm from intravenous pharmacological treatment to more direct mechanical approaches to the clot. While clinical symptoms are the first indication of an acute event, neuroimaging plays an increasingly important role in diagnosis. In almost all studies, whether based on computed

¹Radiology Division, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

²Neuroradiology Division, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

³Neurology Department, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

Corresponding author:

Karl-Olof Lövblad, Service de neuroradiologie diagnostique et interventionnelle, Hôpitaux Universitaires de Genève, 4 Rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Genève 4, Suisse.

Email: karl-olof.lovblad@hcuge.ch



tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI),^{1–3} there has been an emphasis on the one hand on tissue integrity and viability and on angiography but not on the occluding clot itself. Thus, most studies of the efficacy of any treatment modality in acute stroke patients simply rely on the absence of bleeding in order to initiate treatment,⁴ which, given the possibilities currently available and the treatment proposed, is clearly insufficient. Evidence has been growing that on the one hand thrombectomy is more and more indicated, even in some cases directly and not just as an additional supplement to pharmacological therapy⁵ but also that depending on the type of occlusion, therapy, and outcome may differ. Depending on its origin, the thrombus may have a different composition⁶ and thus have a different reaction to the type of treatment chosen. Therefore, it has become probable that the type of thrombus may affect the type of treatment due to its composition of blood cells, fibrin, or other debris. Therefore, harder and longer clots may benefit less from pharmacological therapy but very often this is only noted when treatment has begun. As has been recently shown, most cerebral emboli are fresh and thus will represent the source of the embolus and thus be visualized differently. Based on imaging techniques, it has become increasingly possible to visualize the occlusion site with angio-CT. This however shows the end of the open vascular lumen and not the occluding clot itself. Using either CT or MR, it has been possible to observe the clot directly or indirectly. The dense artery sign being the visible clot on unenhanced CT has been known for decades^{7–10} to be a predictor of stroke¹¹ and recent evidence points to it as being reversible.^{11–15} Recent studies have already shown that clot length is well established as a predictor of recanalization.^{16,17} It would therefore be important¹⁸ to to characterize the type of occlusion and clot prior to treatment. Indeed, it may be possible that clots composed more of fibrin may respond better to thrombolysis and clots composed of blood cells more to mechanical interventions; it may also mean that even when patients arrive ultra-early, if the clot is more “red” (i.e. Containing more red blood cells) it may be necessary to go directly for an intervention. In this study, we observe the relationship between clot density and length and potential recanalization.

Materials and methods

Design

This is a prospective study of consecutive patients admitted to our hospital over a 1-year period, with signs and symptoms of acute middle cerebral artery stroke. The diagnosis of acute stroke was established on the basis of the clinical status and CT findings. Only patients who fulfilled the criteria of (1) acute stroke (<3 h within onset of symptoms) of the middle cerebral artery (MCA) territory, (2) complete stroke CT protocol, (3) transcranial color-coded duplex (TCCD) sonography monitoring, (4)

intravenous therapy, (5) follow-up CT and/or MRI, (6) 3 months modified Rankin Scale evaluation were included. The aim of our study was to evaluate the value of CT measurements of the clot. On the one hand, the length of the thrombus was measured longitudinally in its longest axis. Then, Hounsfield unit measurements were performed in the affected vessel in selecting patients who would benefit from thrombolysis.

Clinical assessment

Informed consent was obtained for each patient and the protocol was approved by the local ethics committee (Protocol: 08-049R (NAC 08-012)). Thirty-one patients met the inclusion criteria (age range 35–90 years; 20 males and 11 females) and were admitted to our hospital within 3 h of onset of symptoms. The neurological impairment on admission was evaluated using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score by a neurologist in the local stroke center, who was specialized in the evaluation of patients with acute ischemia.

Imaging protocol

The stroke CT included successively a nonenhanced, perfusion, angiography and delayed images on a 16-Section Multidetector CT Scanner (Mx 8000 IDT Family; Philips Medical Systems [Philips Healthcare, Best, the Netherlands]). Contrast injections were performed using Accupaque 300 injected through 18-G canula placed in an antecubital vein. The non enhanced CT (NECT) was performed using the following parameters: 140 kV, 250 mAs, slice thickness 3 mm, slice acquisition interval 3 mm, starting at the occiput to the vertex. The CTA covered a scanning range extending from the aortic arch to the vertex with 100 ml of contrast media injection at a rate of 4 ml/s with a threshold of 150 HU placed over the aortic arch. The parameters were as follows: 120 kV, 250 mAs, slice thickness 1.5 mm, slice acquisition interval 0.7 mm, and pitch 2.5. Finally a 2-minute delayed cerebral CT with the same acquisition parameters as the NECT was obtained.

TCCD sonography

All patients were monitored by an experienced neurologist using transcranial color-coded duplex sonography on a Acuson Sequoia equipment (2–3.7 MHz). Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) grades were assessed prior to and at the end of thrombolysis to diagnose residual middle cerebral arterial flow. Recanalization was considered complete in case of normalized or elevated values of peak systolic flow velocity, partial when the signal improved by at least 1 TIBI grade, and persistent occlusion was considered in the other cases.

Thrombolysis protocol

All patients underwent intravenous (tissue plasminogen activator, 0.9 mg/kg, 90 mg maximum, 10% of total dose as a bolus over 1 min, then 90% at 1-h perfusion rate) or combined intravenous and intra-arterial thrombolysis. After 30 min of intravenous thrombolysis, either the total dose was continued intravenously, in case of partial or complete recanalization evaluated by TCCD, or intra-arterial thrombolysis was initiated with the remaining dose of tPA in case of persistent occlusion.

Image analysis

The initial CT images were reviewed by an experienced neuroradiologist blinded to any clinical information, except for diagnosis of stroke, follow-up imaging, and clinical outcome on an OsiriX workstation. On the NECT, the usual early stage features of acute ischemia were evaluated, such as the hyperdense vessel sign, the insular ribbon sign, and the obscuration of the lentiform nucleus. In addition, the side of the acute ischemia was recorded. Hemorrhagic complications as well as the extent of the final infarct, using the same classification system as on the initial CT, were identified on the follow-up imaging. CT attenuation values were measured in the clot by planimetry using a region of interest (ROI). The clot length was measured based on the angio-CT with OsiriX also. Recanalization was measured by the TIBI score on the Doppler.

We performed statistical analysis using a Mann *U* test (Wilcoxon), with analysis for a correlation between clot density and recanalization (change in TIBI) and between clot length and recanalization.

Results

A total of 31 patients were included (19 men, 12 women, aged 35–90 years of age).

Clot density

Patients with an NIHSS score of 7 ($n = 21$) and higher had a higher mean clot density (Figure 1) (mean: 34 Hounsfield units) than those who had a lower NIHSS score ($n = 10$) (Figure 2) (mean: 25 Hounsfield units) (Figure 3).

Patients who had an improvement in NIH score (more than 4 points) had lower densities (mean: 27 Hounsfield units) than those who did not improve (no NIH change) (mean: 46 Hounsfield units).

Patients who did not recanalize ($n = 10$) had a higher density (mean: 49 Hounsfield units) than those who did recanalize ($n = 21$) (mean: 23 Hounsfield units).

Clot length

Patients with a longer clot had a higher NIHSS score (box plot Figure 4). Patients who had an improvement in NIHSS score had a statistically nonsignificant difference in clot

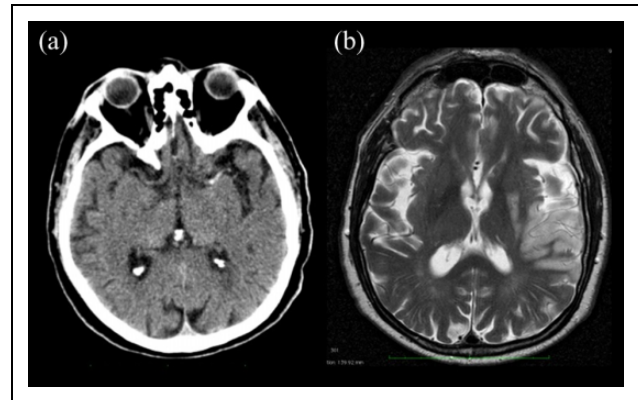


Figure 1. A 68-year-old male, with symptoms since 120 min, NIH score of 24 with TIBI of 2 before and 2 after thrombolysis. CT scan in this patient showed a high density clot of the MCA (65 Hounsfield units) (a). This patient would not reperfuse after thrombolysis. CT: computed tomography; NIH: National Institutes of Health; MCA: middle cerebral artery; TIBI: Thrombolysis in brain ischemia.

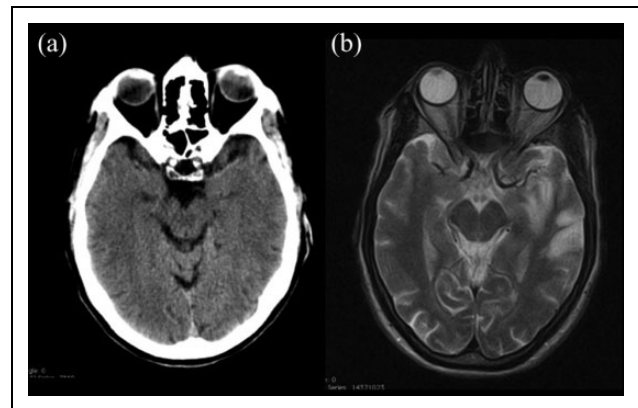


Figure 2. A 63-year-old male, arriving within 1 min after onset of symptoms. This patient had a lower density clot in the MCA (37 Hounsfield units) (A). This patient would reperfuse after thrombolysis. Initial NIH at 12. TIBI of 2 before and of 3 after thrombolysis. NIH: National Institutes of Health; MCA: middle cerebral artery; TIBI: Thrombolysis in brain ischemia.

length (mean length: 10 mm) compared to those who did not improve (mean length: 11 mm).

Patients who did not recanalize ($n = 10$) (no change in TIBI) had a longer mean clot length (mean length: 17 mm) compared to those who did recanalize ($n = 21$) (mean length: 8 mm).

We saw a clear correlation between clot length and clot density since there is a correlation between shorter clots and recanalization ($p = 0.0889$) and less dense clots and recanalization ($p = 0.0034$). These correlations were also positive after performing a Bonferroni correction.

Discussion

In this study, we found that clot density seems to predict anatomic recanalization and improvement in clinical

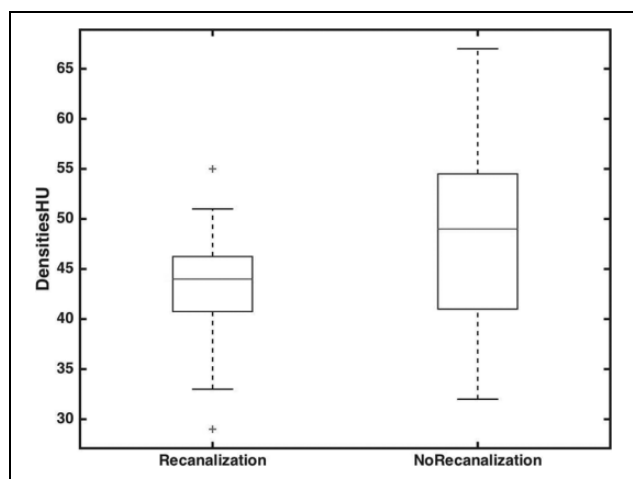


Figure 3. Box plot figure showing the correlation between higher clot density and lower recanalization rates.

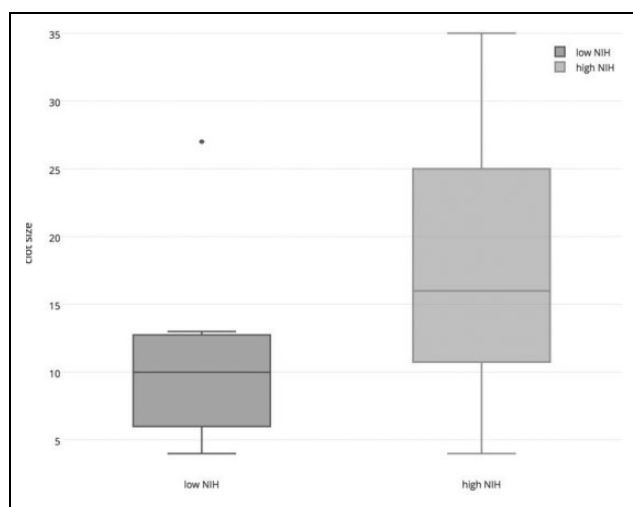


Figure 4. Box plot figure showing the correlation between longer clots and higher NIH Stroke Scale scores. NIH: National Institutes of Health.

outcome. Indeed, patients with a lower clot density have a better vascular recanalization rate as well as an improved clinical outcome. This may be due to the fact that those less dense clots have less red blood cells, less calcification and debris, and more fibrin and may thus be more amenable to fibrinolytic therapy, even in combination with later thrombectomy. The literature seems to demonstrate that most acute clots are fresh with a higher percentage of “red” clots^{19,20,21}; these red clots will tend to have specific radiological signatures both on CT and MRI; on MRI we have the so-called susceptibility vessel sign (SVS) and on CT the dense artery sign we investigate here; the SVS^{22,23} is already known to be related to clots with a higher concentration of erythrocytes and to predict a better response to thrombectomy.²⁴ While other pharmacological therapies would be preferable, at the moment only rTPA has shown itself to be of efficacy²²

and the translation of promising neuroprotective drugs into clinical practice still has to take place.^{25,26} However, more dense clots may be more resistant to the currently available pharmacological therapies due to this high red blood cell composition. This may be of prime importance since recent trials point to a clear superiority of thrombectomy in selected cases.^{7,8,19} In agreement with previous literature we also found that clot length is associated with a higher NIHSS¹: We know already that these longer clots may necessitate endovascular therapy from the start since the longer the clot, the lesser the pharmacological penetration. Another important finding is that clot density seems to be associated with an impact on outcome and revascularization. Additionally, based on unenhanced CT alone we are able to detect vessel occlusion characteristics that may help us to direct treatment. This is of extreme importance now that we have effectively entered the era of not just thrombolysis but of thrombectomy after many years of evolution since the initial clinical interventions.²⁷ Indeed, we know from experience that not all thrombectomy devices have been equally successful and that they have had to be adapted to be able to extract the clot optimally.²⁸ By adjusting the stentriever to the length and the hardness of the clot, we will be able to extract it more easily and safely. This should not just have an increased clinical effect but also an economic one since the stents will give better outcomes the more they are adapted to the patient's situation. The effects are multiple: longer clots may need extraction as well as more hyperdense clots. Indeed, it is believed that the hyperdensity observed in the clots is at least due to the presence of more red blood cells compared to less hyperdense clots that may be more fibrin laden. Thus, the more dense clots again may be more easily treatable with stentriever,²⁹ as was seen in cases with SVS. Also, more dense clots seem in our series to be associated with a more severe acute deficit, which may also point to a more aggressive therapy in these cases to their composition. This points to a more important role of imaging than previously believed in the diagnosis of acute ischemia. Traditionally, imaging even in the large trials has not gone much beyond simple exclusion of hemorrhage or even demonstration of large areas of ischemia, for the decision to include patients or not. This clearly has to change now. Indeed, the tools that we now have at our disposal have been demonstrated to function well in the setting of acute stroke and can be adapted to the given situation. While the concomitant use of perfusion imaging and even some kind of collateral imaging is undisputed,³ it is also very obvious that we need to image the pathology that is to be treated: the vessel and the clot that occludes it.^{30–34}

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Study supported by a grant from the Swiss National Science foundation (SNF): SNF 320000-121565.

References

- Lövsblad KO, Altrichter S, Mendes Pereira V, et al. Imaging of acute stroke: CT and/or MRI. *J Neuroradiol* 2015; 42(1): 55–64.
- Lövsblad KO and Pierot L. Neuroradiology of acute stroke, where are we today? *J Neuroradiol* 2015; 42(1): 1–2.
- Lövsblad KO and Pereira VM. Diagnostic neuroradiology: Ready for the neuro-interventional age? *World J Radiol* 2012; 4(9): 401–404.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*. *JAMA* 1995; 274(13): 1017–1025.
- Pereira VM, Yilmaz H, Pellaton A, et al. Current status of mechanical thrombectomy for acute stroke treatment. *J Neuroradiol* 2015; 42(1): 12–20.
- de Moerloose P and Boehlen F. Blood coagulation and fibrinolysis: mechanisms of thrombosis. *Handb Clin Neurol* 2009; 92: 239–246. DOI: 10.1016/S0072-9752(08)01912-X.
- Lövsblad KO, Ozdoba C, Remonda L, et al. Computed tomography attenuation values in acute basilar occlusion. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 407–411.
- Schuknecht B, Ratzka M and Hofmann E. The “dense artery sign”—major cerebral artery thromboembolism demonstrated by computed tomography. *Neuroradiology* 1991; 33(1): 94.
- Whitesell RT and Steenburg SD. Imaging findings of acute intravascular thrombus on non-enhanced computed tomography. *Emerg Radiol* 2014; 21(3): 271–277.
- Koo CK, Teasdale E and Muir KW. What constitutes a true hyperdense middle cerebral artery sign? *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 419–423.
- Mair G, Boyd EV, Chappell FM, et al.; IST-3 Collaborative Group. Sensitivity and specificity of the hyperdense artery sign for arterial obstruction in acute ischemic stroke. *Stroke* 2015; 46(1): 102–107.
- Singh P, Kaur R and Kaur A. Clot composition and treatment approach to acute ischemic stroke: the road so far. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013; 16(4): 494–497.
- Moftakhar P, English JD, Cooke DL, et al. Density of thrombus on admission CT predicts revascularization efficacy in large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44(1): 243–245.
- Mair G, von Kummer R, Morris Z, et al.; IST-3 Collaborative Group. Effect of alteplase on the CT hyperdense artery sign and outcome after ischemic stroke. *Neurology* 2016; 86(2): 118–125.
- Kharitonova T, Ahmed N, Thorén M, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on admission CT scan—prognostic significance for ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the safe implementation of thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(1): 51–59.
- Kharitonova T, Thorén M, Ahmed N, et al.; SITS investigators. Disappearing hyperdense middle cerebral artery sign in ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: clinical course and prognostic significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(3): 273–278.
- Mokin M, Morr S, Natarajan SK, et al. Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2015; 7: 104–107.
- Spiotta AM, Vargas J, Hawk H, et al. Hounsfield unit value and clot length in the acutely occluded vessel and time required to achieve thrombectomy, complications and outcome. *J Neurointerv Surg* 2014; 6: 423–427.
- Nielsen JM, van der Schaaf IC, van Dam L, et al. Histopathologic composition of cerebral thrombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtype and thrombus attenuation. *PLoS One* 2014; 9(2): e88882. DOI: 10.1371/journal.pone.0088882. eCollection 2014.
- Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *J Neurointerv Surg*. Epub ahead of print 10 May 2016. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012391.
- Nielsen JM, van der Schaaf IC, Biessels GJ, et al.; Dutch acute Stroke Trial (DUST). Relationship between thrombus attenuation and different stroke subtypes. *Neuroradiology* 2013; 55(9): 1071–1079. DOI: 10.1007/s00234-013-1217-y
- Horie N, Tateishi Y, Morikawa M, et al. Acute stroke with major intracranial vessel occlusion: characteristics of cardioembolism and atherosclerosis-related in situ stenosis/occlusion. *J Clin Neurosci* 2016; 32: 24–29.
- Vural A, Gocmen R, Oguz KK, et al. Bright and dark vessels on stroke imaging: different sides of the same coin? *Diagn Interv Radiol* 2016; 22(3): 284–290.
- The NINDS rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587.
- Fisher M. New approaches to neuroprotective drug development. *Stroke* 2011; 42(1 Suppl): S24–S27.
- Savitz SI and Fisher M. Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol* 2007; 61(5): 396–402.
- Zeumer H. Vascular recanalizing techniques in interventional neuroradiology. *J Neurol* 1985; 231(6): 287–294.
- Smith WS, Sung G, Starkman S, et al.; MERCI Trial Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36(7): 1432–1438.
- Pereira VM, Narata AP, Gonzalez AM, et al. Use of stent retrievers in acute stroke: tips, tricks, and current results. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2012 Mar; 15(1): 68–77.
- Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous

- thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42(6): 1775–1777.
31. Bourcier R, Volpi S, Guyomarch B, et al. Susceptibility vessel sign on MRI predicts favorable clinical outcome in patients with anterior circulation acute stroke treated with mechanical thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(12): 2346–2353.
 32. Pierot L and Derdeyn C. Interventionalist perspective on the new endovascular trials. *Stroke* 2015; 46: 1440–1446.
 33. Pierot L, Cognard C and Bracard S. The long way for positive trials for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neuroradiol* 2015; 42: 65–66.
 34. Pierot L, Pereira V, Cognard C, et al. Teaching lessons by MR CLEAN. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 819–821.