

Évaluation de la recanalisation au cours des accidents ischémiques cérébraux : intérêt de la séquence IRM en T2* et de la spectroscopie de proche infra-rouge

Thomas Ritzenthaler

► To cite this version:

Thomas Ritzenthaler. Évaluation de la recanalisation au cours des accidents ischémiques cérébraux : intérêt de la séquence IRM en T2^{*} et de la spectroscopie de proche infra-rouge. Neurosciences. Université de Lyon, 2018. Français. NNT: 2018LYSE1065. tel-01875809

HAL Id: tel-01875809 https://theses.hal.science/tel-01875809

Submitted on 17 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre NNT : 2018LYSE1065

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale 205 Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences - Santé

Soutenue publiquement le 18/04/2018, par : Thomas RITZENTHALER

Evaluation de la recanalisation au cours des accidents ischémiques cérébraux : intérêt de la séquence IRM en T2* et de la spectroscopie de proche infra-rouge

Devant le jury composé de :

Pr Emmanuelle CANET SOULAS (Université Lyon 1)	Présidente
Pr Yannick BEJOT (Université de Bourgogne / CHU de Dijon)	Rapporteur
Pr Mikaël MAZIGHI (Université Paris 7 / AP HP)	Rapporteur
Dr Anne Claire LUKASZEWICZ (Université Lyon 1 / CHU de Lyon)	Examinatrice
Pr Norbert NIGHOGHOSSIAN (Université Lyon 1 / CHU de Lyon)	Examinateur
Pr Tarek SHARSHAR (Université Versailles Saint Quentin / AP HP)	Examinateur
Pr Norbert NIGHOGHOSSIAN (Université Lyon 1 / CHU de Lyon)	Directeur de thèse
Pr Yves BERTHEZENE (Université Lyon 1 / CHU de Lyon)	Co-directeur
Pr Yves SAMON (Université Paris 6 / AP HP)	Invité

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique Vice-président du Conseil d'Administration Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire Vice-président de la Commission Recherche Directrice Générale des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID
M. le Professeur Didier REVEL
M. le Professeur Philippe CHEVALIER
M. Fabrice VALLÉE
Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur G. RODE		
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON		
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS		
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERR Directeur : M. X. PERROT		
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT		

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme C. FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. le Professeur J-C PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y. VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. le Professeur E. PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

RESUME EN FRANCAIS

A la phase aigüe des accidents ischémiques cérébraux, l'objectif thérapeutique principal est l'obtention d'une recanalisation de l'artère occluse et d'une reperfusion de la zone de pénombre ischémique. L'identification de facteurs prédictifs d'une recanalisation et le développement de nouveaux outils de surveillance est d'un intérêt majeur lors de la mise en œuvre de ces thérapeutiques. Dans la première partie de notre travail, nous avons étudié la valeur pronostique de la visibilité initiale du thrombus sur les séquences IRM en T2* et son évolution lors d'acquisitions séquentielles chez les patients traités par thrombolyse intraveineuse. Nous avons confirmé la valeur péjorative cette visibilité initiale, et souligné les discordances entre les données de l'angio-IRM et de la séquence T2* lors de l'analyse séquentielle. Dans la seconde partie du travail, nous avons évalué l'intérêt de la spectroscopie de proche infrarouge comme méthode permettant d'évaluer le bénéfice de la recanalisation chez les patients traités par thrombectomie mécanique. Cette technologie semble intéressante, mais présente cependant des limites discutées dans ce travail.

RESUME EN ANGLAIS

Study of recanalization with MRI gradient-echo sequence and near-infrared spectroscopy during acute ischemic stroke

Acute ischemic stroke treatments (intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy) aim to restore an affective brain perfusion in order to improve neurological outcome. We first evaluated the predictive value of susceptibility vessel sign (SVS) on T2* MRI sequence after intravenous thrombolysis and studied course of SVS using sequential MRI assessment. We confirm that SVS is a strong predictor of no recanalisation, and underline discrepancies between MR angiography and T2* data. In the second part, we assessed the usefulness of near-infrared spectroscopy (NIRS) to monitor recanalisation during mechanical thrombectomy. NIRS is a reliable tool, but still suffer of challenging limitations.

DISCIPLINE

Neuroscience

MOTS CLES

Infarctus cérébral, IRM, spectroscopie de proche infrarouge

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOOIRE

Creatis, CNRS UMR 5220 – INSERM U1044 – Université Lyon 1 – INSA Lyon Bâtiment Blaise Pascal 7, avenue Jean Capelle, 69621 Villeurbanne cedex FRANCE

Table des matières

Liste	e des	abréviations6
Intro	oduct	ion7
I.	Les a	accidents vasculaires cérébraux7
1.	Ер	idémiologie7
2.	Ph	siopathologie des accidents ischémiques cérébraux8
	a.	Altérations hémodynamiques8
	b.	Conséquences fonctionnelles et tissulaires des altérations hémodynamiques8
3.	Pr	ise en charge thérapeutique à la phase aigüe12
	a.	Objectif thérapeutique12
	b.	La thrombolyse intraveineuse12
	c.	La thrombectomie mécanique13
II.	L'im	agerie par résonnance magnétique15
1.	Sé	quences de bases utilisées à la phase aigüe des AIC15
2.	Pr	écisions sur la séquence T2*16
	a.	Principes16
	b.	Intérêts cliniques17
III.	L'ox	ymétrie cérébrale19
1.	Pr	incipe19
2.	Lir	nites de la technique
	a.	L'influence d'autres chromophores21
	b.	Contamination de la mesure par du tissu extra-cérébral22
	c.	Contamination par d'autres sources lumineuses
	d.	Caractère focal et imprécis de la mesure22
	e.	L'absence de valeurs normales23

f.	Difficulté d'interprétation des valeurs 2	23
3. Co	omparaison aux autres techniques d'exploration cérébrale	23
a.	Pression tissulaire en oxygène2	24
b.	Saturation veineuse jugulaire en oxygène2	24
с.	Doppler transcrânien	25
d.	Perfusion cérébrale2	25
4. Ap	oplications actuelles de l'oxymétrie cérébrale2	26
a.	Chirurgie cardiaque et vasculaire2	26
b.	Neuroréanimation2	27
Probléma	atiquea	30
Objectifs	;	31
Résultats	5	32
I. Prei	mière étude	33
II. Deu	ixième étude	10
III. Troi	sième étude	16
Discussic	on5	56
I. Etu	de 1 :5	56
II. Etu	de 2 et 3 :	56
Conclusio	on5	58
Référenc	ces5	59
Publicati	ons6	<u> </u> 55

Liste des abréviations

- AIC = accident ischémique cérébral
- AVC = accident vasculaire cérébral
- DSC = débit sanguin cérébral
- IC = intervalle de confiance
- IRM = imagerie par résonnance magnétique
- NIRS = *near infrared spectroscopy* (spectroscopie de proche infrarouge)
- OR = odds ratio
- PIC = pression intracrânienne
- PPC = pression de perfusion cérébrale
- rSO₂ = saturation régionale en oxygène

rtPA = *recombinant tissue plasminogen activator* (activateur tissulaire du plasminogène recombinant)

- TDM = tomodensitométrie
- TTM = temps de transit moyen
- VSC = volume sanguin cérébral

I. Les accidents vasculaires cérébraux

1. Epidémiologie

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), source majeure de handicap acquis, sont un enjeu majeur de santé publique. Avec près de 140 000 nouveaux cas par an en France, ils représentent la première cause de mortalité chez les femmes (18 343 décès en 2013), la troisième chez l'homme (13 003 décès en 2013) et la seconde source de démence (Lecoffre et al., 2017b ; Lecoffre et al., 2017a).

Dans 85% des cas, il s'agit d'AVC ischémiques (infarctus cérébraux), secondaires à l'occlusion d'une artère intracrânienne. Les AVC hémorragiques (hémorragies intracérébrales et hémorragies méningées), ainsi que les thrombophlébites cérébrales, représentent les autres formes d'AVC (Lecoffre et al., 2017a).

Selon la classification TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (Adams et al., 1993), les principales étiologies sont réparties en 5 groupes :

- L'athérosclérose des gros vaisseaux : responsable d'environ 20% des AIC,
- Les accidents cardio-emboliques : en lien principalement avec la fibrillation auriculaire, responsable d'environ 25% des AIC,
- Les lacunes : secondaires à des atteintes des petites artères, responsables de 20% des AIC,
- Les autres étiologies identifiées : comme les dissections artérielles, les vascularites inflammatoires ou infectieuses, ... retrouvées dans moins de 10% des AIC,
- Les causes indéterminées ou cryptogéniques : représentant près de 25% des AIC.

2. Physiopathologie des accidents ischémiques cérébraux

a. Altérations hémodynamiques

L'occlusion d'une artère intracrânienne par un thrombus entraîne une diminution focale de la pression de perfusion cérébrale (PPC), déclenchant des mécanismes d'autorégulation cérébrale. On observe initialement une vasodilatation artériolaire, augmentant le volume sanguin cérébral (VSC) et le temps de transit moyen (TTM) sanguin, permettant ainsi le maintien du débit sanguin cérébral régional (DSC).

Si la chute de la PPC s'accroît, le débit sanguin cérébral (DSC) diminue et s'associe à une augmentation de l'extraction en oxygène. Il s'agit d'un stade d'olighémie.

Si la PPC s'effondre, on assiste à une hypoxémie persistante compromettant la viabilité neuronale et favorisant la constitution d'un infarctus cérébral (cf infra.) (Bateman et al., 2017).

Les conséquences tissulaires de l'altération hémodynamique et la taille de l'infarctus dépendent de nombreux facteurs, notamment le calibre du vaisseau occlus, la circulation collatérale, la durée d'occlusion et certains facteurs systémiques (température, glycémie, ...).

b. Conséquences fonctionnelles et tissulaires des altérations hémodynamiques

Le DSC est en moyenne de 50 ml/100 g/min, et s'adapte constamment à la demande métabolique des neurones (couplage métabolique). Les neurones ne disposant pas de réserve énergétique, ils sont totalement dépendant des apports sanguins continus de nutriments (oxygène et glucose). Ces apports doivent couvrir les besoins métaboliques de base, permettant le fonctionnement cellulaire élémentaire (notamment les pompes membranaires), ainsi que les besoins engendrés par la génération des signaux électriques permettant la communication neuronale.

En cas de diminution de la perfusion cérébrale, on observe d'abord une défaillance fonctionnelle réversible (seuil fonctionnel). L'activité neuronale n'est alors plus assurée, mais

la viabilité cellulaire est préservée. Si la perfusion cérébrale diminue d'avantage, les apports permettant de couvrir les besoins élémentaires ne sont plus assurés, et on observe des lésions neuronales irréversibles. L'intervalle entre ces 2 seuils est appelé pénombre ischémique (Heiss, 2011).

A titre indicatif, le seuil fonctionnel se situe autour de 20 ml/100 g/min. Le seuil d'altération irréversible est estimé à 10 ml/100 g/min. Ce deuxième seuil est très dépendant du temps d'hypoperfusion, passant de 15 ml/100 g/min pour une durée de 80 min, à 0 ml/100 g/min pour une durée de 25 min (Figure 1) (Heiss, 2011).



Figure 1 : Représentation schématique des zones de nécrose, de pénombre et d'olighémie (haut) et des seuils d'ischémie en fonction du temps (bas) (d'après (Nighoghossian, 2006))

En deçà du seuil minimal, la production d'ATP n'est plus assurée, et apparait une dysfonction des pompes membranaires Na/K ATPases, entrainant une accumulation de sodium intracellulaire et un œdème cellulaire cytotoxique. Il existe également une perturbation de l'homéostasie calcique, en lien avec un relargage de glutamate (acide aminé excitateur) et la stimulation des récepteurs NMDA. L'augmentation du calcium intracellulaire va initier les mécanismes de mort cellulaire (Figure 3) (Dirnagl et al., 1999).

La mort neuronale débute dans les régions centrales (cœur nécrotique), les moins bien perfusées. Dans un second temps, d'autres phénomènes contribuent à l'extension de la nécrose dans la région de pénombre ischémique (Figure 2) :

- Le stress oxydant : l'activation de la NO synthase de type I, puis de type II majore les concentrations de NO responsable du stress oxydant. La génération de radicaux libres (en particulier les peroxynitrites) est à l'origine d'une altération des parois membranaire et l'ADN,
- Les dépolarisations corticales qui se propagent au sein de la zone de pénombre ischémique et augmentent les besoins métaboliques majorant ainsi les lésions,
- L'inflammation : des médiateurs pro inflammatoires (TNFα, IL 1β, ...) sont générés et favorisent la translocation des cellules inflammatoires (neutrophiles, puis macrophages) au sein du parenchyme cérébral et contribuent à l'extension des lésions (Deplanque et al., 2006 ; Dirnagl et al., 1999 ; ladecola et al., 2011).



Figure 2 : Evolution spatio-temporelle des mécanismes impliqués dans l'infarctus, d'après (Deplanque et al., 2006 ; Dirnagl et al., 1999)



Figure 3 : Physiopathologie de l'accident ischémique cérébral ; AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxasole-4propionic acid ; NMDA = N-methyl-D-aspartate ; NO = nitric oxide ; iNOS = inductible nitric oxyde synthase ; IP3 = inositol 1,4,5-triphosphate ; COX2 = cyclooxygenase 2, d'après (Patel et al., 2017).

3. Prise en charge thérapeutique à la phase aigüe

a. Objectif thérapeutique

Une reconnaissance et un diagnostic rapide de l'AIC sont indispensables, car une prise en charge en urgence est possible, mais doit être réalisée au plus tard 6h00 après le début des symptômes. Deux traitements sont actuellement validés : la thrombolyse par voie intraveineuse, et la thrombectomie mécanique par voie endovasculaire.

Dans les 2 cas, l'objectif est de recanaliser l'artère occluse et de reperfuser la zone de pénombre ischémique en vue de stopper la progression du cœur nécrotique. Cette recanalisation est l'un des meilleurs facteurs prédictifs d'une évolution favorable après un AIC. Une méta-analyse confirme une association entre la recanalisation et un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois (OR à 4.43 ; IC 3.32 - 5.91), et une réduction de la mortalité (OR à 0.24 ; IC 0.16 - 0.35) (Rha et al., 2007).

On observe parfois des recanalisations « futiles » sans reperfusion effective, c'est-à-dire sans amélioration clinique. Elles sont liées à la présence de nécrose déjà étendue avant la recanalisation mais aussi aux phénomènes de « no reflow » prédominant au niveau de la microcirculation (Gomis et al., 2014).

b. La thrombolyse intraveineuse

Le seul traitement thrombolytique validé est l'alteplase, une forme recombinante de l'activateur tissulaire du plasminogène (*recombinant tissue plasminogen activator – rtPA*). Il transforme le plasminogène en plasmine, enzyme majeur du système de la fibrinolyse, permettant la lyse du thrombus. La demi-vie du produit est courte (4-8 minutes), nécessitant une perfusion prolongée sur 1 heures afin d'obtenir une recanalisation de l'artère.

La probabilité de recanalisation est très dépendante du site de l'occlusion, passant de 45% pour une occlusion distale de l'artère cérébrale moyenne, à 30% pour une occlusion proximale et 6% pour une occlusion de l'artère carotide interne (Saqqur et al., 2007).

Cette thérapeutique est associée à un risque d'hématomes symptomatiques, estimé à près de 5%. L'alteplase pourrait avoir des effets neurotoxiques, via l'activation des MMP (*matrix metalloproteinase*), entrainant une destruction de la barrière hémato-encéphalique (Gurman et al., 2015).

L'indication actuelle est limitée aux AIC dont le début des symptômes est inférieur à 4h30 (grade IA) (Hacke et al., 2008).

c. La thrombectomie mécanique

En 2015, 5 études randomisées, contrôlées (MR CLEAN (Berkhemer et al., 2015), ESCAPE (Goyal et al., 2015), EXTEND IA (Campbell et al., 2015), SWIFT PRIME (Saver et al., 2015) et REVASCAT (Jovin et al., 2015)) ont permis de valider la thrombectomie mécanique comme traitement de la phase aigüe des AIC. Dans ces études, la thrombectomie est associée à une thrombolyse intraveineuse dans plus de 75% des cas.

Une méta-analyse de ces 5 études, sur données individuelles, confirme le bénéfice de la thrombectomie. Il existe une amélioration du pronostic fonctionnel, évalué sur le score de Rankin à 90 jours, sans augmentation du risque hémorragique. Le taux de recanalisation est supérieur à 70% (Goyal et al., 2016).

Contrairement aux études plus anciennes, négatives, les études récentes utilisent des dispositifs modernes (stent retriever), au sein d'une population très sélectionnée : déficit neurologique significatif, petit volume de cœur nécrotique, occlusion confirmée avant le début de la procédure (Peisker et al., 2017).

Il est donc actuellement recommandé de réaliser une thrombectomie, en combinaison avec la thrombolyse intraveineuse, pour les AIC secondaires à une occlusion d'une artère proximale, si le délai de prise en charge est inférieur à 6h00 (grade IA) (Powers et al., 2015).

La procédure de thrombectomie peut être réalisée sous anesthésie générale, ou sédation vigile. Les avantages de cette dernière méthode serait une réalisation plus rapide de la thrombectomie, la moindre fluctuation de pression artérielle et la possibilité de réaliser un examen neurologique en cours de procédure (Wang et al., 2017). Certaines études sur

cohortes retrouvent une altération du pronostic chez les patients traités sous anesthésie générale (Bekelis et al., 2017 ; Berkhemer et al., 2016). Les recommandations actuelles sont donc en faveur de la réalisation sous sédation (Powers et al., 2015). Toutefois, 2 études contrôlées plus récentes retrouvent soit un meilleur pronostic chez les patients ayant bénéficié d'une anesthésie générale (étude SIESTA) (Schönenberger et al., 2016), soit l'absence de différence significative (étude AnStroke) (Löwhagen Hendén et al., 2017).

II. L'imagerie par résonnance magnétique

La réalisation d'une imagerie cérébrale devant toute suspicion d'AVC est indispensable, car elle demeure le seul outil permettant de faire le diagnostic positif et de définir le type (ischémique ou hémorragique).

Parmi les 2 techniques disponibles (TDM et IRM cérébrale), l'IRM est celle qui présente la meilleure résolution spatiale, et dispose de nombreuses séquences spécifiques permettant de caractériser finement la lésion ischémique, et d'apporter des informations physiopathologiques permettant de guider le traitement.

1. Séquences de bases utilisées à la phase aigüe des AIC

Le choix des séquences lors du bilan initial d'un patient victime d'un AIC repose sur un compromis entre l'obtention d'une image précise et une durée d'examen brève (Kim et al., 2014 ; Nael et al., 2016).

Les séquences habituellement réalisées sont :

- La séquences de diffusion (DWI, *diffusion weighted imaging*), qui est la plus précise pour détecter les lésions ischémiques, apparaissant sous forme d'hypersignaux dans les minutes suivant le début des symptômes.
- La séquences de perfusion (PWI, perfusion weighted imaging) qui permet, après injection de produit de contraste et suivi d'un premier passage, de quantifier voxel à voxel la perfusion cérébrale. Il est possible de générer des cartographies de temps au pic, temps de transit moyen, volume sanguin cérébral et débit sanguin cérébral. Elles permettent de quantifier une zone de pénombre ischémique.
- La séquence en écho de gradient (cf infra) qui permet notamment d'identifier un saignement.
- Des séquences parenchymateuses, de type FLAIR (*Fluid attenuation inversion recovery*), qui permettent de dater l'ancienneté des lésions. Il est ainsi admis qu'une lésion visible sur la séquence FLAIR daterait de plus de 6 heures. Par ailleurs, cette

séquence est utile pour identifier des saignements sous-arachnoïdiens et mettre en évidence des flux en aval de l'occlusion dans la circulation collatérale.

 Des séquences d'angiographie, de type temps de vol (TOF, time of flight). Ces séquences permettent de localiser l'occlusion artérielle, sans nécessiter d'injecter un produit de contraste.

2. Précisions sur la séquence T2*

a. Principes

La réalisation d'une imagerie par résonnance magnétique est basée sur l'étude du mouvement de relaxation des protons après application d'une impulsion électromagnétique. Celle-ci se fait dans un plan longitudinal Oz, et dépend d'une constante de temps T1 et dans un plan transversal xOy, proportionnelle à une constante de temps T2.

La relaxation transverse est liée au déphasage des spins secondaires aux interactions entre les noyaux d'hydrogène des différents tissus. A l'échelle microscopique, il existe en plus des hétérogénéités du champ magnétique qui vont accélérer ce déphasage. La relaxation transverse est donc une combinaison de la « vraie » relaxation transverse T2, et celle liée aux hétérogénéités de champ locale. Elle est caractérisée par une constante de temps T2* (Chavhan et al., 2009).

Au niveau tissulaire, certaines molécules présentent une susceptibilité magnétique, c'est-àdire la capacité à se magnétiser en présence d'un champ magnétique externe. Il s'agit du fer (en particulier contenu dans l'hémoglobine), du nickel, du cobalt... Ces substances, dites paramagnétiques, vont majorer les hétérogénéités locales du champ et diminuer la constante T2*.

Les autres principaux éléments mis en évidence, via les distorsions locales du champ magnétique, sont les calcifications et les structures aériques.

Lors de la réalisation de l'imagerie, cet effet se traduit par un artefact de susceptibilité, facilement identifié sous forme d'un asignal.

b. Intérêts cliniques

La séquence pondérée en T2* étant très sensible, elle est utilisée pour identifier des microsaignements, non visibles sur la TDM cérébrale ou les séquences IRM classiques pondérées en T1 ou T2 (Figure 4).



Figure 4 : Mise en évidence de micro saignements sur la séquence T2* sous forme d'asignaux ponctiformes (gauche), non visualisés sur une TDM cérébrale (droite)

A la phase aigüe des AIC, cette séquence est également utilisée pour déterminer la localisation, la taille et la composition du thrombus. Celui-ci étant composé en partie de produits de dégradation de l'hémoglobine (notamment la désoxyhémoglobine), on observe un effet de susceptibilité, visible sous la forme d'un asignal au sein d'une artère (Figure 5). Ce signe, décrit comme signe de susceptibilité vasculaire (*susceptibility vessel sign*) (SSV) est identifié dans 30 à 90% des cas selon les séries (Assouline et al., 2005 ; Bourcier et al., 2015 ; Kimura et al., 2009 ; Yamamoto et al., 2016).



Figure 5 : Visualisation d'un thrombus sur la séquence en T2* sous forme d'un asignal au sein de l'artère cérébrale moyenne droite (flèches rouges) (gauche), avec confirmation de l'occlusion artérielle sur la séquence angiographique (droite)

La localisation et la taille du SSV sont corrélées à la localisation et la taille du thrombus (identifiées en artériographie) (Naggara et al., 2013). La taille du thrombus est elle-même corrélée au pronostic de recanalisation après traitement thrombolytique. Le seuil de recanalisation est un thrombus identifié par un SSV dont la surface est inférieure à 47.28 mm² (sensibilité de 73.3% ; spécificité de 60%) (Cho et al., 2014).

La présence d'un SSV dépendrait également de la composition du thrombus. Le SSV indiquerait un thrombus riche en globules rouges, alors que l'absence de SSV signerait un thrombus riche en fibrine (Liebeskind et al., 2011).

La présence d'un SSV est un facteur pronostique important, associée à une non recanalisation et un mauvais pronostic dans les séries de patients traités par thrombolyse intraveineuse (Aoki et al., 2015 ; Kimura et al., 2009 ; Yamamoto et al., 2016). Une méta analyse sur les facteurs de recanalisation confirme cette association avec la non recanalisation (Seners et al., 2016). Cependant, une analyse chez des patients ayant bénéficié de thrombectomie révèle que le SSV est associé à un bon pronostic (Bourcier et al., 2015).

III. L'oxymétrie cérébrale

L'oxymétrie cérébrale est une technique non invasive permettant l'évaluation en continue de la saturation cérébrale régionale en oxygène (rSO₂), en utilisant le principe de la spectroscopie de proche infrarouge (*near infrared spectroscopy*, NIRS).

1. Principe

La NIRS évalue l'atténuation d'un faisceau lumineux, émis dans le proche infrarouge (700 – 1000 nm) et traversant le parenchyme cérébral, selon la loi de Bert-Lambert.

Généralement, le faisceau est émis en continu par une LED ou un laser. Il traverse les structures biologiques (transparentes pour les ondes de proche infrarouge), et est absorbé par des molécules, appelées chromophores. Les principaux chromophores d'intérêts sont l'oxyhémoglobine, la désoxyhémoglobine, ainsi que la myoglobine et la cytochrome C oxydase.

L'atténuation du faisceau est régie par la loi de Bert Lambert :

$$A = \log\left(\frac{l}{l0}\right) = \varepsilon * C * d$$

avec A = atténuation de la lumière (en densité optique), I = intensité du faisceau détecté, I_0 = intensité du faisceau incident, ε = coefficient d'absorption (en mol⁻¹.cm⁻¹), C = concentration du chromophore (en mol) et d = distance traversée par le faisceau entre la source et le détecteur (en cm).

Pour chaque chromophore, il existe un pic d'absorption pour une longueur d'onde définie (Figure 6). L'utilisation de faisceaux de longueurs d'ondes différentes permet d'analyser plusieurs chromophores (ex : pic d'absorption à 760 nm pour la désoxyhémoglobine et 920 nm pour l'oxyhémoglobine (Steppan et al., 2014)) et de calculer une saturation régionale en oxygène (rSO₂ = [oxyhémoglobine] / [hémoglobine totale]).



Figure 6 : Coefficient d'absorption pour l'oxyhémoglobine (HbO₂), la désoxyhémoglobine (Hb), la cytochrome c oxydase (Cyt) et l'eau (H₂O) dans le spectre infra-rouge. Le point isobestique, autour de 800 nm, est le point où l'absorption de l'oxy- et la désoxyhémoglobine est identique (d'après (Bakker et al., 2012)).

En réalité, dans les tissus biologiques, l'atténuation est à 80% liée au phénomène de diffusion. Cette diffusion, dépendant de la structure du tissu, est responsable de mouvements stochastiques des protons dans toutes les directions. Ainsi, une partie du faisceau n'arrive pas au détecteur, et une autre y arrive après un trajet indirect. Il n'est donc pas possible de connaitre précisément la distance parcourue par le faisceau lumineux. La distance est alors approchée par un facteur de longueur de trajet différentiel prédéfinie.

Ces 2 facteurs (diffusion et longueur approchée) sont ajoutés pour former la loi de Beer Lambert modifiée :

$$A = \log\left(\frac{I}{I0}\right) = \varepsilon * C * d * FLD + G$$

avec FLD = facteur de longueur différentielle du trajet et G = coefficient de diffusion.

En estimant que la diffusion est identique dans toutes les directions, il est possible de faire de la spectroscopie par reflectance, où l'émetteur et le capteur sont placés côte à côte (Figure 7). Le trajet approximatif du faisceau correspond alors à une ellipse, dont la profondeur maximum est d'environ 1/3 de la distance entre l'émetteur et le récepteur.

Pour s'affranchir de la problématique de la distance, la principale technologie utilisée dans les appareils commerciaux est la NIRS résolue spatialement (multidistance). Deux détecteurs sont placés côte à côte et évaluent une atténuation différentielle en fonction de la distance émetteur – récepteur (Figure 7). En utilisant des algorithmes (classiquement propres à chaque constructeur), il est possible de déterminer des valeurs relatives d'oxy- et désoxyhémoglobine. Il n'est toutefois pas possible d'avoir des valeurs absolues de concentration des chromophores. L'utilisation de 2 détecteurs permet également une analyse différentielle du tissu superficiel et profond, et ainsi d'isoler le parenchyme cérébral du scalp et des méninges.



Figure 7 : Principaux type de NIRS : transmission directe (gauche), réflectance (milieu) et approche multidistance (droite), d'après (Bakker et al., 2012).

D'autres méthodes existent, comme la spectroscopie résolue dans le temps et la spectroscopie résolue dans le domaine fréquentielle, permettant d'avoir des valeurs absolue de concentration de chromophores (Ghosh et al., 2012 ; Murkin et al., 2009 ; Steppan et al., 2014).

2. Limites de la technique

a. L'influence d'autres chromophores

La myoglobine et la cytochrome c oxydase participent à l'atténuation du faisceau incident mais ne sont pas pris en compte dans les algorithmes de calcul de la rSO₂. Leur concentration faible, et théoriquement stable, font qu'ils sont généralement négligés dans l'analyse.

b. Contamination de la mesure par du tissu extra-cérébral

L'utilisation de 2 détecteurs permet théoriquement l'analyse différentielle du tissu superficiel (scalp, os, méninge) et du tissu profond (parenchyme cérébral) (Figure 8). Toutefois, dans certaines situations (céphalhématome, hématome extra- ou sous dural, atrophie cérébrale), la mesure peut être faussée par du tissu extra-cérébral.



Figure 8 : Principe du système INVOS[™], utilisant 2 faisceaux lumineux pénétrant à 2 profondeurs différentes et permettant de soustraire les données provenant des tissus superficiels (source : medtronic.com)

c. Contamination par d'autres sources lumineuses

Les sources environnementales de lumière peuvent perturber les mesures en étant détectées par le récepteur. Les systèmes à émission continue ne sont pas capables de filtrer les sources externes, à l'inverse des systèmes à résolution temporelle.

d. Caractère focal et imprécis de la mesure

L'évaluation de la rSO₂ ne porte que sur quelques cm³ de parenchyme cérébral, situés sous le capteur. La localisation précise de la mesure est impossible compte tenu des phénomènes

de diffusion. Il est estimé que, pour une distance émetteur – détecteur de 3 cm, la région explorée est située à 1.5 cm sous le capteur. Cette proportion de tissu cérébral explorée augmente lorsque la distance émetteur – détecteur augmente (Ferrari et al., 2004).

Par ailleurs, les électrodes étant habituellement placées sur le front, au-dessus des sourcils, l'analyse porte sur le lobe frontal, à la jonction des territoires des artères cérébrales antérieures et moyennes. Il n'est possible alors que de détecter des modifications en lien avec des phénomènes globaux (hypoperfusion cérébrale globale) ou focaux touchant ce territoire.

e. L'absence de valeurs normales

La saturation cérébrale étant calculée par le moniteur à partir d'un algorithme propre à chaque constructeur, il n'y a pas de valeurs normales de rSO₂. De la même façon, les méthodes de calcul variant selon les constructeurs, il impossible de comparer les données obtenues à partir de différents moniteurs.

f. Difficulté d'interprétation des valeurs

La NIRS évalue la saturation régionale en O_2 , mais ne permet pas de différencier les compartiments artériels, capillaires et veineux. On estime que l'enregistrement porte pour 70% sur les veines, et 30% sur les artères, mais cette proportion est inconnue en pratique, et variable d'un sujet à l'autre. Il existe une corrélation forte entre la rSO₂ et la saturation veineuse jugulaire en oxygène (Kim et al., 2000), et de nombreux facteurs peuvent faire varier la rSO₂. Ainsi, une augmentation de la rSO₂ peut être en lien avec une majoration de la saturation artérielle en oxygène, mais également à une diminution de la consommation en oxygène (comme lors d'une sédation ou de nécrose neuronale), ou une majoration du volume sanguin cérébral (Bakker et al., 2012 ; Ghosh et al., 2012 ; Murkin et al., 2009)

3. Comparaison aux autres techniques d'exploration cérébrale

Il n'existe aucune méthode de référence à laquelle la NIRS puisse être comparée et pouvant servir de *gold standard*. Certaines études ont mis en parallèle d'autres méthodes

d'exploration de l'hémodynamique et du métabolisme cérébral aux valeurs et aux variations de rSO₂ afin de déterminer les paramètres pouvant être approchés par la NIRS.

a. Pression tissulaire en oxygène

L'oxygénation cérébrale peut être évaluée de façon invasive par la mise en place de capteur déterminant la pression tissulaire en oxygène (PtiO₂).

Les études comparant les valeurs de $PtiO_2$ et de rSO_2 sont contradictoires. Dans certaines, il existe une bonne corrélation entre les données (Leal-Noval et al., 2010 ; Rothoerl et al., 2002). Dans d'autres, cette corrélations n'existe pas (Büchner et al., 2000).

Ces discordances peuvent s'expliquer par le caractère focal des mesures, les 2 techniques n'explorant pas les mêmes régions (cortex frontal pour la NIRS, substance blanche profonde pour la PtiO₂) et par l'importance du compartiment veineux enregistré par la NIRS.

b. Saturation veineuse jugulaire en oxygène

L'évaluation de la saturation en oxygène au niveau du golf jugulaire (SvjO₂), par la mise en place d'un cathéter rétrograde, est une technique validée pour l'évaluation de la consommation en oxygène du cerveau.

Une corrélation existe entre les valeurs de $SvjO_2$ et de rSO_2 (Kim et al., 2000 ; Rosenthal et al., 2014) (Figure 9). Dans une analyse multimodale, Rosenthal confirme que la rSO_2 est mieux corrélée à la $SvjO_2$, qu'à la $PtiO_2$ et la pression intracrânienne (Rosenthal et al., 2014).



Figure 9 : Corrélation entre la SvjO₂ et la rSO₂ (mesurée avec le système INVOS 4100) chez volontaires sains en condition de normocapnie et d'hypercapnie (d'après (Kim et al., 2000))

c. Doppler transcrânien

Le doppler transcrânien est une méthode non invasive, continue, permettant d'approcher la perfusion cérébrale par la mesure des vélocités sanguines sur les gros vaisseaux du polygone du Willis.

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie carotidienne, il existe une corrélation entre la diminution des vélocités enregistrées en Doppler et l'index tissulaire en oxygène (mesurée par le système NIRO 300). Dans ce travail, une chute de l'index tissulaire en oxygène de 13% est associée à l'apparition de lésions ischémiques (Al-Rawi et al., 2006).

d. Perfusion cérébrale

Peu d'études ont comparées la NIRS aux paramètres de perfusion obtenus par méthodes d'imagerie.

Dans une étude avec la tomographie par émission monophotonique, pratiquée lors des tests d'occlusion carotidienne, il existe une corrélation en la chute du DSC et la diminution de la rSO₂ (Kaminogo et al., 1999).

Dans une autre étude avec la tomographie par émission de positon, suite à l'injection d'acétazolamide, il existe une corrélation entre l'augmentation du DSC et du VSC et l'augmentation de la rSO₂ (Ohmae et al., 2006).

Enfin, en utilisant le scanner de perfusion, on retrouve une corrélation entre le DSC et la rSO₂ (Taussky et al., 2012).

Il n'existe actuellement aucune étude comparant les données de l'IRM de perfusion avec la rSO₂.

En estimant que la rSO₂ est liée au DSC et au métabolisme, et en supposant que le métabolisme soit constant, on comprend cette corrélation avec les différents paramètres de perfusion.

Toutefois, elle n'est pas retrouvée systématiquement avec toutes les méthodes, puisque dans une étude comparant le DSC mesuré via le scanner au Xenon, il n'est pas retrouvé de relation avec la rSO₂ (Shafer et al., 2011).

A noter qu'il est possible d'améliorer l'évaluation de la perfusion cérébrale par la NIRS en suivant la cinétique de passage d'un marqueur (vert d'indocyanine). Il est possible de déterminer le débit et le volume sanguin cérébral. Ces valeurs sont corrélées à celles obtenue en IRM de perfusion (Keller et al., 2003).

4. Applications actuelles de l'oxymétrie cérébrale

a. Chirurgie cardiaque et vasculaire

Les chirurgies cardiaques et vasculaires (notamment les endartériectomies carotidiennes) sont des procédures à haut risque d'ischémie cérébrale, source d'infarctus péri opératoire et de séquelles (notamment neurocognitives). La surveillance de la saturation cérébrale par la NIRS parait donc indiquée pour détecter des bas débits cérébraux et prévenir de telles complications.

Lors des pontages aorto-coronariens, une désaturation cérébrale prolongée est associée à un déclin cognitif précoce et une augmentation de la durée d'hospitalisation (Slater et al., 2009).

Une étude interventionnelle réalisée chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque, et portant sur la corrections des désaturations cérébrales (maintien de la rSO₂ > 75% de la valeur basale) a permis de diminuer la durée de séjour et les défaillances d'organes postopératoires (Murkin et al., 2007).

Au cours des endartériectomies, une chute de 20% de la valeur de rSO_2 est associée à la survenue d'un déficit neurologique post-opératoire (Samra et al., 2000). Ce seuil est cependant discuté, et variable selon le contexte. Si l'intervention est pratiquée sous anesthésie générale, une chute de 12% seulement semble associée à une ischémie (Mille et al., 2004).

Toutefois, même si des altérations de la rSO_2 sont associées à une mauvaise évolution, une méta analyse évaluant des études contrôlées portant sur la correction de la rSO_2 en per opératoire n'a pas mis en évidence d'intérêt à cette correction, en matière de mortalité, d'AVC per opératoire, ou troubles cognitifs post-opératoires (Serraino et al., 2017).

b. Neuroréanimation

L'hypoxémie est une des principales agressions cérébrales secondaires d'origine systémique à l'origine de la progression des lésions cérébrales. La NIRS, permettant un suivi continu, non invasif et au lit du patient, est donc un outil séduisant dans ce contexte. Cependant, l'ensemble des limitations (cf supra) rend son exploitation difficile, et actuellement limitée à des études observationnelles.

Dans les suites des traumatismes cérébraux, l'utilisation de la NIRS est souvent limitée par le contexte de polytraumatisme, avec la présence de céphalhématomes, d'hématomes extra-

et sous-duraux, ne permettant pas d'avoir une mesure fiable de la saturation cérébrale en oxygène (Davies et al., 2015). Une utilisation élémentaire de la NIRS est justement la détection d'hématomes extra-, sous-duraux ou intra parenchymateux, par la mise en évidence ou l'apparition d'une différence interhémisphérique de rSO₂. Cette méthode est toutefois limitée à la détection d'hémorragies superficielles et de grandes importances (Weigl et al., 2016).

Le contrôle de la pression intracrânienne (PIC) est un objectif primaire au cours de la prise en charge des traumatismes crâniens. Il existe une corrélation entre les fluctuations de la PIC et celles de rSO₂ (Budohoski et al., 2012). Il n'est cependant pas possible de prédire précisément la PIC, et les modulations de la rSO₂ ne sont qu'un reflet imprécis des variations de PIC.

Lors d'hémorragies sous-arachnoïdiennes, la NIRS peut se révéler utile pour la surveillance du vasospasme. Une étude de cohorte, utilisant une technique de spectroscopie résolue dans le temps (mesure discontinue, journalière), met en évidence une diminution de la rSO₂ (réduction de 3.9 à 6.4%) lors de la survenue de vasospasme (Yokose et al., 2010). De la même façon, la NIRS pourrait être utile pour la surveillance du traitement du vasospasme, lors de l'hypertension contrôlée (Mutoh et al., 2010) ou de l'administration intraartérielle de vasodilatateur (Mutoh et al., 2011). Ces séries, si elles demandent toujours à être confirmées par de plus grandes cohortes, révèlent la possibilité d'utiliser les capteurs sur l'ensemble du scalp, et l'intérêt d'utiliser plusieurs capteurs (4 et plus) pour majorer la surface étudiée.

Un autre intérêt est la possibilité d'évaluer l'autorégulation cérébrale à l'aide de la NIRS. En partant du principe d'une corrélation entre PIC et PPC, il est possible de calculer en temps réel et en continu un coefficient de corrélation entre l'index d'oxygène tissulaire et la pression artérielle moyenne. Si ce coefficient est proche de 0, il n'y a pas de corrélation entre les 2 paramètres, signant la préservation d'une autorégulation. A l'inverse, si le coefficient se rapproche de 1, il existe une perte de l'autorégulation. Cette technique

permettrait de calculer la pression de perfusion optimale pour chaque patient (Zweifel et al., 2010).

La recanalisation de l'artère occluse et la reperfusion de la zone de pénombre est l'objectif principal des traitements actuels de la phase aigüe des AIC. L'utilisation d'éléments prédictifs du succès thérapeutique, tout comme l'utilisation d'outils de surveillance en temps réel de l'efficacité du traitement serait donc bénéfique pour le clinicien lors de la décision thérapeutique.

L'IRM cérébrale, classiquement utilisée pour le diagnostic, apporte un certain nombre d'informations sur les phénomènes physiopathologiques. Certains signes radiologiques, comme la visualisation du thrombus sur les séquences en écho de gradient, peuvent servir comme marqueur pronostique de l'efficacité du traitement thrombolytique.

Par ailleurs, des nouvelles technologies comme la NIRS sont en cours d'évaluation. Cette technologie n'a actuellement pas été utilisée à la phase aigüe des AIC pour la surveillance de l'oxygénation cérébrale.

Notre approche de la recanalisation a intégré deux axes de travail :

1/ Dans un premier travail, nous avons évalué la visualisation du thrombus sur les séquences en écho de gradient comme marqueur d'efficacité de la thrombolyse. Par ailleurs, disposant d'une cohorte de patient ayant bénéficié d'IRM successives au cours de la phase aigüe, nous avons pu corréler l'évolution de la visualisation du thrombus et le statut artériel au niveau de l'angio IRM.

2/ Dans un second travail, nous avons évalué la NIRS comme moyen de surveillance de la recanalisation, en temps réel et au lit du patient. Avec le développement récent des techniques de thrombectomie, nous avons pu surveiller l'évolution de la rSO₂ au cours de ce traitement, et ainsi corréler de manière fiable le statut artériel du patient aux données de la NIRS.

La partie résultat est présentée sous formes d'articles publiés permettant de répondre aux objectifs.

Le premier travail est publié dans Journal of Neuroimaging

Sequential MR assessment of the susceptibility vessel sign and arterial occlusion in acute stroke.

<u>Ritzenthaler T</u>, Lacalm A, Cho TH, Maucort-Boulch D, Klaerke Mikkelsen I, Ribe L, Østergaard L, Hjort N, Fiehler J, Pedraza S, Louis Tisserand G, Baron JC, Berthezene Y, Nighoghossian N.

J Neuroimaging. 2016 May;26(3):355-9. doi: 10.1111/jon.12312. Epub 2015 Nov 10.

Le deuxième travail est publié dans Journal of Clinical Computing and Monitoring

Usefulness of near-infrared spectroscopy in thrombectomy monitoring.

<u>Ritzenthaler T</u>, Cho TH, Luis D, Berthezene Y, Nighoghossian N.

J Clin Monit Comput. 2015 Oct;29(5):585-9. doi: 10.1007/s10877-014-9636-9. Epub 2014 Nov 4.

Le troisième travail est publié dans Stroke

Cerebral near-infrared spectroscopy, a potential approach for thrombectomy monitoring. <u>Ritzenthaler T</u>, Cho TH, Mechtouff L, Ong E, Turjman F, Robinson P, Berthezene Y,

Nighoghossian N Stroke. 2017 Dec;48(12):3390-3392. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019176. Epub 2017 Oct 31.

I. Première étude

Contexte :

L'IRM cérébrale multimodale, comprenant plusieurs séquences de référence (Diffusion, Perfusion, FLAIR, Echo de gradient, angioMR), est classiquement utilisée à la phase aigüe des AIC. En plus des données morphologiques parenchymateuses, elle apporte plusieurs informations physiopathologiques.

La visualisation du thrombus sur les séquences en écho de gradient (signe de susceptibilité) serait liée à la présence d'un thrombus riche en globules rouges, et serait un marqueur de mauvaise réponse au traitement thrombolytique.

En partant de la base d'imagerie IRM I-KNOW (projet européen 6 PCRD 2007-2009; coordinateur : L. Østergaard) dans laquelle une IRM est réalisée à l'admission, après 3 heures, à 48 heures et à 1 mois, nous avons étudié l'évolution du signe de susceptibilité et corrélé cette évolution au statut angiographique en IRM chez les patients traités par thrombolyse IV.

Résultats :

Le thrombus est visible en écho de gradient à la phase aigüe chez 54% des patients. La localisation du thrombus en écho de gradient est identique à celle de l'occlusion visualisée en angioMR.

La présence d'un signe de susceptibilité est prédictive d'un échec de recanalisation après le traitement thrombolytique.

A la phase subaigüe, le thrombus est encore visible chez 46% des patients à la 3eme heure, 16% au 2eme jour et disparait complètement à 1 mois.

On observe une corrélation entre la persistance d'un signe de susceptibilité et l'absence de recanalisation. En revanche, il n'existe pas de corrélation entre la disparition de ce signe et la recanalisation.

Cette discordance peut être en lien avec les modifications qualitatives du thrombus au cours du temps. Il existe une rétraction du thrombus, avec une diminution de la quantité de désoxyhémoglobine responsable d'une diminution de l'effet paramagnétique.

Sequential MR Assessment of the Susceptibility Vessel Sign and Arterial Occlusion in Acute Stroke

Thomas Ritzenthaler*, Audrey Lacalm*, Tae-Hee Cho, Delphine Maucort-Boulch, Irene Klaerke Mikkelsen, Lars Ribe, Leif Østergaard, Niels Hjort, Jens Fiehler, Salvador Pedraza, Guy Louis Tisserand, Jean-Claude Baron, Yves Berthezene, Norbert Nighoghossian

From the Cerebrovascular Unit, Hopital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, 69677, Bron Cedex, France (TR, T-HC, NH); Neuroradiology Department, Hópital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, 69677, Bron Cedex, France (AL, GLT, YB); Université de Lyon CREATIS, CNRS UMR5220, INSERM U1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, 59677, Bron Cedex, France (AL, GLT, YB); Université de Lyon CREATIS, CNRS UMR5220, INSERM U1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, France (TH, T-HC, YB, NN); Service de Biostatistiques, Hospices Civils de Lyon, 59603, France; CNRS UMR 5558, Equipe Biostatistique Sante, Pierre-Bénite, F-69310, France; Université Lyon 1, Villeurbanne, F-69100, France (DM-B); Department of Clinical Medicine, Center of Functionally Integrative Neuroscience, Aarhus University, Aarhus, Denmark (IKM, LR, LO, NH); INSERM U894, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, France (J-CB); Departments of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital Hamburg-Ependorf, Hamburg, Germany (JF); and Department of Radiology (IDI), Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta, Girona, Spain (SP).

ABSTRACT

PURPOSE: Susceptibility vessel sign (SVS) may likely influence recanalization after thrombolysis. We assessed, through the European sequential MRI database "I-KNOW," the relationship between the presence of SVS on T2-weighted gradient echo imaging, its angiographic counterpart on magnetic resonance angiography and its subsequent impact on recanalization after thrombolysis. **MATERIALS AND METHODS**: Initial clinical and MRI characteristics and early follow up were analyzed in acute ischemic stroke patients treated with rt-Pa within 4.5 hours. Patients underwent multimodal MRI at admission. Sequential imaging performed 3 hours, 2 days and 1 month later allowed the analysis of SVS changes and recanalization.

RESULTS: Fifty patients were included in the study. SVS was observed in 54% of cases at admission. SVS was still present in 46% patients at 3 hours, 16% at 2 days, and 0% at 1 month. It was an independent predictor of no recanalization after thrombolysis (P = .04). After 3 hours, SVS disappeared in only 4 cases, and was not linked with recanalization on MRA. Conversely, when SVS persisted, a partial or complete recanalization was observed in 9 and 6 cases, respectively.

CONCLUSIONS: SVS is a predictor of lower recanalization rate. Its disappearance is not necessarily correlated with recanalization.

Keywords: acute ischemic stroke, MRI, gradient echo imaging.

Acceptance: Received August 18, 2015. Accepted for publication September 23, 2015.

Correspondence: Address correspondence to Norbert Nighoghossian, service d 'Urgences Neuro-Vasculaires, Hopital Neurologique, 59 bd Pinel, 69677 Bron Cedex, France. E-mail: norbert.nighoghossian@chu-lyon.fr.

*Contributed equally to this article.

Disclosure and Source of Funding: None.

J Neuroimaging 2016;26:355-359. DOI: 10.1111/jon.12312

Introduction

Susceptibility vessel sign (SVS) on T2-weighted gradient echo imaging is consistent with the presence of a clot resulting in a signal loss along the course of the artery.¹ SVS is related to the presence of deoxyhemoglobin, which causes heterogeneities in the local magnetic field and hence the signal loss on T2-weighted gradient echo imaging.² SVS may be associated with different angiographic changes after thrombolysis in acute ischemic stroke. We aimed at assessing the relationship between the presence of SVS on T2-weighted gradient echo imaging performed during acute ischemic stroke, its correlates in terms of angiographic changes on magnetic resonance angiography and its impact on vessel recanalization after thrombolysis.

Materials and Methods Patients

We analyzed ischemic stroke patients treated with rt-Pa within 4.5 hours after the onset of symptoms, from a multicenter, prospective database (I-KNOW). Several reports were previously published based on this cohort.^{3,4} Patients with lacunar or posterior circulation stroke, unknown time of onset and MRI artifacts that prevented analysis of SVS were excluded. The following clinical baseline factors were assessed: age, sex, initial stroke severity using National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, delays from symptom onset to MRI acquisition or treatment. Stroke subtypes were classified according to TOAST classification.⁵ The protocol was approved by our regional ethics committee.

MRI Protocol

On admission, all patients underwent diffusion-weighted imaging (3 directions; repetition time: >6,000 seconds, field of view: 24 cm, matrix: 128 × 128, slice thickness of 3 or 5 mm), fluid-attenuated inversion recovery (repetition time: 8,690 milliseconds, echo time: 109 milliseconds, inversion time: 2,500 milliseconds, flip angle: 150°, field of view: 21 cm, matrix: 224 × 256, 24 sections, section thickness of 5 mm, slice gap of 1 mm), T2-weighted gradient echo (repetition time:

Copyright © 2015 by the American Society of Neuroimaging 355

800 milliseconds, echo time: 28 milliseconds, flip angle: 20°, field of view: 230 mm, matrix 512×512 , 22 sections, section thickness of 5 mm), time-of-flight MR angiography (MRA), and perfusion weighted imaging (PWI) (echo time: 30-50 milliseconds, repetition time: 1,500 milliseconds, field of view: 24 cm, matrix: 128 \times 128, 18 slices, thickness of 5 mm with gap = 1 mm, gadolinium contrast at .1 mmol/kg, intravenous injection at 5 mL/s followed by 30 mL saline). A second MRI, using the same sequences, was performed 3 hours after the first scan to assess early recanalization and early SVS changes. Follow-up MRI was performed a 2 days and 1 month later to assess late recanalization and delayed SVS changes. Only patients with a complete set of clinical and imaging data were included.

Image Analysis

Patients were dichotomized according to the presence of SVS. The SVS was defined as an hypointense signal within the middle cerebral artery on the T2-weighted gradient echo sequence, in which the diameter exceeded the diameter of the contralateral or adjacent vessel. It was classified according to its localization (M1, M2 or beyond M2). All images were read by two experts blinded to clinical data (A.L., T.R.). In case of discrepancy, a third reading was made (Y.B.) to make consensus. The length of clot was assessed on T2-weighted gradient echo sequence.⁶

Perfusion maps were generated using a manually selected arterial input function derived from the contralesional middle cerebral artery using block-circulant deconvolution, in which MTT_{PWI} = CBV/CBF (with MTT = mean transit time, CBV = cerebral blood volume, and CBF = cerebral blood flow). Temporal parameters (time to peak [TTP], MTT) were expressed as delays compared to the mean values in the whole contralateral hemisphere, while CBF and CBV were expressed as a ratio decrease compared to the whole contralateral hemisphere mean value. A perfusion lesion was automatically defined by a Tmax ≥ 6 seconds.

Recanalization was assessed on the second MRA (early recanalization) and on the third or fourth MRA (late recanalization) according to the arterial occlusion lesion (AOL) score (0 = no recanalization of the primary occlusion, 1 = incomplete or partial recanalization of the primary occlusion with no distal flow, 2 = incomplete or partial recanalization of the primary occlusion with any distal flow, or 3 = complete recanalization of the primary occlusion with any distal flow). Recanalization of the primary occlusion with any distal flow). Recanalization of 2 or 3.⁷

Statistical Analysis

Data were described using median (interquartile range) for continuous variables, and number and percentage for categorical variables. The main outcome was positive clot on T2-weighted gradient echo imaging recorded at the 4 time points. Age, sex, admission NIHSS score, time from onset to MRI acquisition, CBF, CBV, MTT, TTP, and AOL score on the second MRI were variables of interest. First, associations between the positivity of clot on T2-weighted gradient echo imaging at any time, and variables were evaluated with nonparametric tests (Fisher for categorical variables, Wilcoxon for continuous variables). Then, longitudinal analyses of the main outcome were performed with multilevel logistic regressions. Random effect, or frailties, took into account for correlation between observations

356 Journal of Neuroimaging Vol 26 No 3 May/June 2016

in the same patients. Models were systematically adjusted on time in order to consider eventually time trend for the outcome. Each variable among admission NIHSS score, time from onset to MRI acquisition, CBF, CBV, MTT, TTP, and AOL score on the second MRI was introduced in the regression model. Interaction with time was introduced to take into account time-varying effect. Significance level was set at P < .05. Analyses were performed using R 2.15.2 software (R Development Core Team. R: A Language Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria).

Results

Between February 2007 and October 2009, 50 patients met the inclusion criteria. There were 24 (48%) female and 26 (52%) male with a median age of 70 (64-77) years. Admission NIHSS score was 14 (7-17). Time from symptom onset to first MRI was 125 (88-148) minutes and from onset to rt-Pa was 165 (141-198) minutes.

Among the 50 patients, SVS was observed in 27 (54%) on admission. There was no difference regarding age, sex, admission NIHSS score and time to MRI acquisition between SVS positive and negative patients.

Nonsignificant relationship was found between SVS status and infarct size on DWI or PWI parameters.

Stroke etiologies were divided in large-artery atherosclerosis (12 and 9), cardioembolism (8 and 10), and other causes (7 and 9) in the SVS positive and negative patients, respectively. There was no imbalance regarding stroke etiology between groups.

On admission, SVS was localized into the M1 segment of the middle cerebral artery in 13 (48%) patients, M2 segment in 11 (40%), and beyond M2 in 3 (12%). The median clot length was 13 (9-18) mm. Arterial occlusion and SVS location were concordant in all cases, except in 2 patients with distal SVS without visible occlusion on MRA. Table 1 listed the comparison between admission SVS positive and negative groups.

The SVS was still present in 23 (46%) patients after 3 hours, 8 (16%) after 2 days and vanished completely at 1 month (Fig 1). SVS was observed at the same location on successive imaging points, except in 1 case with secondary migration (Fig 2).

Early recanalization on MRA was observed in 9 (33%) patients with SVS on admission and in 14 patients (60%) without SVS. Multivariate logistic regression analysis identified SVS as an independent predictor of no recanalization after thrombolysis (P = .04).

The length of thrombus was not significantly associated with acute recanalization (12 [10-18] mm in the no recanalization group vs. 9 [4-10.25] in the recanalization group; P = .15). A clot longer than 20 mm was observer in 2 patients; early recanalization was observed in one.

Between the 2 first MRI, SVS disappeared in 4 patients. Recanalization was complete in 1 case, partial in another and absent in 2 patients. When SVS persists (23 cases), complete occlusion was persistent in 7 cases. A partial recanalization was seen in 9 cases and a complete one in 6 cases.

There was no significant correlation between the disappearance of SVS and the recanalization on MRA (P = .54). Conversely, there was a significant correlation between the persistence of the SVS and the absence of recanalization (P = .04) (Figs 3 and 4).

Table 1. Companson between Admission 5 v 5 rostuve and negative Grou	Table 1.	Comparison	Between	Admission	SVS	Positive and	l Negative	Group
--	----------	------------	---------	-----------	-----	--------------	------------	-------

	SVS positive	SVS negative	
	(<i>n</i> = 27)	(<i>n</i> = 23)	P value
Age	72 (59-77)	70 (66-78)	NS
Male	15	12	NS
Admission NIHSS score	11 (7-14)	7 (5-16)	NS
Cardio-embolism source	8 (29%)	10 (43%)	NS
Time from onset to MRI (minutes)	127 (82-146)	120 (94-146)	NS
Time from onset to treatment (minutes)	173 (138-197)	160 (150-190)	NS
DWI lesion volume (mL)	13 (7-65)	8 (2-98)	NS
PWI lesion volume (mL)	44 (16-63)	22 (3-52)	NS
Perfusion parameters			
- CBV	.8 (.6-1.0)	.7 (.69)	
- CBF	.5 (.36)	.5 (.36)	NS
- MTT (seconds)	6.6 (3.5-8.1	5.7 (3.7-7.4)	
- TTP (seconds)	7.2 (4.6-11.9)	6.9 (4.6-10.5)	
Initial occlusion			
Internal carotid artery	11	7	
MCA M1 segment	7	6	NS
MCA M2 segment	2	3	
Beyond MCA M2 segment	5	0	
No visible occlusion	2	7	
AOL score ≥ 2	9 (33%)	14 (60%)	.04

AOL = arterial occlusive lesion; CBF = cerebral blood flow; CBV = cerebral blood volume; DWI = diffusion weighted imaging; MCA = middle cerebral artery; MTT = mean transit time; NIHSS = NIH stroke scale; PWI = perfusion weighted imaging; SVS = susceptibility vessel sign; TTP = time to peak.



Fig 1. Evolution of clot visualization on T2-weighted gradient echo imaging.

Discussion

SVS is a specific marker of acute clot with a positive predictor value of near 95% and very few false positive comparing to CT scan or digitally subtracted angiography. Compared to MRA, it is a more accurate sign to detect distal thrombus. False negative SVS may be encountered in case of partial occlusion, or due to interslice gap or skull base artifacts.^{6,8} In line with the previous studies, SVS was found in 50% of patients^{2,6} and was considered as a poor predictor of recanalization after rt-PA therapy.^{9–11}

Experimental and clinical data suggest that clot composition is the main determinant of presence of SVS. Two studies reported an association between cardioembolic stroke, related to red thrombi (rich in fibrin and trapped erythrocyte) and SVS.^{8,9} An histopathologic analysis of clot retrieved during mechanical thrombectomy confirmed that blooming artifact is more commonly seen with red blood cells dominant or mixed thrombus than fibrin dominant clot.¹² As rt-Pa has high affinity for fibrin, a red blood cell rich clot may be more resistant to current rt-PA therapy.

Although Rovira¹³ observed a higher NIHSS score on admission in patient with SVS, the relationship between stroke severity and SVS is still debated.^{9,10,14,15}

Yan et al 16 showed that patients with clots up to 20 mm failed to achieve recanalization, our study did not find any correlation

Ritzenthaler et al: Dynamic Study of Susceptibility Vessel Sign 357



Fig 2. Migration of SVS sign, seen along M1 segment of right middle cerebral artery on admission (red arrow) (A), along M2 2 hours later (yellow arrow) (B), and vanish 2 days later (C) associated with progressive recanalization on MRA.



Fig 3. Right MCA occlusion on initial MRA (A), with SVS on T2-weighted gradient imaging (B), successful recanalization (C), and regression of SVS (D) after thrombolysis.

between length of clot and recanalization. Recanalization was exceptionally seen in patients with clots longer than 20 mm.

The SVS can disappear, migrate or remain unchanged.¹⁷ Data including changes of SVS and angiographic status remain conflicting. Shinohara et al¹⁷ reported a compatibility between SVS on follow up MRA and vascular status; a disappearance was always associated with recanalization, and a persistence with occlusion. Conversely, Assouline et al¹⁸ reported cases where persistence of arterial occlusion may be linked with decreasing, extending or unmodified SVS. These differences may be explained by the delay before follow-up imaging (between 1 and 14 days with a mean of 5.5 days for Shinohara et al, be

tween 24 and 48 hours for Assouline et al). The strength of our study lies in an earlier approach consistent with the therapeutic window.

The change on SVS status on follow up imaging is probably related to structural change in clot during time. On T2-weighted gradient echo imaging, the loss of signal intensity is more important in partially retracted clot, than in full retracted clot¹⁹ thus explaining why an older clot with fewer red blood cells (and less deoxyhemoglobin) does not generate SVS, but is still responsible of occlusion on follow-up MRA.

Conversely, our sequential MRI approach highlights that the persistence of SVS does not mean the absence of

358 Journal of Neuroimaging Vol 26 No 3 May/June 2016



Fig 4. SVS along M2 segment of left middle cerebral artery (A) and M2 occlusion on MRA (B and B'), with persistence of SVS (C) but partial recanalization (D and D') after thrombolysis.

effective recanalization. Blooming artifact may be bigger than artery diameter and thrombus is in fact not fully occlusive.

Conclusions

SVS allows detection and localization of vessel occlusion and is a predictor of no recanalization after thrombolysis. However, SVS persistence is not necessarily associated with a failure of recanalization, and its disappearance does not necessarily indicate effective recanalization. As clot composition is highly variable with time, this discrepancy is likely due to the course of T2* susceptibility signal changes over time. Dues to these inconsistencies, SVS may play a role during first assessment of stroke, but not during follow up.

References

- Hermier M, Nighoghossian N. Contribution of susceptibilityweighted imaging to acute stroke assessment. Stroke J Cereb Circ 2004;35:1989-94.
- Flacke S, Urbach H, Keller E, et al. Middle cerebral artery (MCA) susceptibility sign at susceptibility-based perfusion MR imaging: clinical importance and comparison with hyperdense MCA sign at CT. Radiology 2000;215:476-82.
- Ritzenthaler T, Cho T-H, Wiart M, et al. Assessment of baseline hemodynamic parameters within infarct progression areas in acute stroke patients using perfusion-weighted MRI. Neuroradiology 2011;53:571-6.
- Hermitte L, Cho T-H, Ozenne B, et al. Very low cerebral blood volume predicts parenchymal hematoma in acute ischemic stroke. Stroke J Cereb Circ 2013;44:2318-20.
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke J Cereb Circ 1993;24:35-41.
- Naggara O, Raymond J, Domingo Ayllon M, et al. T2* "susceptibility vessel sign" demonstrates clot location and length in acute ischemic stroke. PloS One 2013;8:e76727.
- Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. Stroke 2013;44:2650-63.

- Cho K-H, Kim JS, Kwon SU, et al. Significance of susceptibility vessel sign on T2*-weighted gradient echo imaging for identification of stroke subtypes. Stroke J Cereb Circ 2005;36:2379-83.
- Kim HS, Lee DH, Choi CG, et al. Progression of middle cerebral artery susceptibility sign on T2*-weighted images: its effect on recanalization and clinical outcome after thrombolysis. Am J Roentgenol 2006;187:W650-7.
- Schell^Tinger PD, Chalela JA, Kang D-W, et al. Diagnostic and prognostic value of early MR Imaging vessel signs in hyperacute stroke patients imaged <3 hours and treated with recombinant tissue plasminogen activator. Am J Neuroradiol 2005;26:618-24.
 Aoki J, Kimura K, Shibazaki K, et al. Location of the suscepti-
- Aoki J, Kimura K, Shibazaki K, et al. Location of the susceptibility vessel sign on T2*-weighted MRI and early recanalization within 1 hour after tissue plasminogen activator administration. Cerebrovasc Dis Extra 2013;3:111-20.
- Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. Stroke J Cereb Circ 2011;42:1237-43.
- Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabin J, et al. Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. Radiology 2004;232:466-73.
- Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, et al. M1 susceptibility vessel sign on T2* as a strong predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. Stroke J Cereb Circ 2009;40:3130-2.
- Legrand L, Naggara O, Turc G, et al. Clot burden score on admission T2*-MRI predicts recanalization in acute stroke. Stroke J Cereb Circ 2013;44:1878-84.
- Yan S, Hu H, Shi Z, et al. Morphology of susceptibility vessel sign predicts middle cerebral artery recanalization after intravenous thrombolysis. Stroke J Cereb Circ 2014;45:2795-7.
- Shinohara Y, Kinoshita T, Kinoshita F. Changes in susceptibility signs on serial T2*-weighted single-shot echo-planar gradient-echo images in acute embolic infarction: comparison with recanalization status on 3D time-of-flight magnetic resonance angiography. Neuroradiology 2012;54:427-34.
- Assouline E, Benziane K, Reizine D, et al. Intra-arterial thrombus visualized on T2* gradient echo imaging in acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis Basel Switz 2005;20:6-11.
- Taber KH, Hayman LA, Herrick RC, et al. Importance of clot structure in gradient-echo magnetic resonance imaging of hematoma. J Magn Reson Imaging JMRI 1996;6:878-83.

Ritzenthaler et al: Dynamic Study of Susceptibility Vessel Sign 359

II. Deuxième étude

Contexte :

A la phase aigüe des AIC, l'existence d'une occlusion artérielle est responsable d'une diminution focale de la perfusion cérébrale et de l'apport en oxygène. La NIRS est une technique innovante, permettant d'évaluer la rSO₂, de façon continue, au lit du patient, qui n'a actuellement pas été évaluée dans les AIC.

Ce travail vise à évaluer la possibilité d'utiliser la NIRS au cours de la thrombectomie comme moyen de surveillance et d'évaluation de l'efficacité de la recanalisation.

Résultats :

Trois patients sont présentés dans ce travail. Une optode est placée sur le front au cours de la thrombectomie. Le signal a pu être recueilli pendant toute la procédure, et les optodes n'ont pas perturbées la réalisation du geste.

Chez ces 3 patients, on observe une diminution de la rSO_2 du côté du l'occlusion. Pour 2 patients, la recanalisation a été efficace, et on observe alors une ascension de la rSO_2 . Pour le 3eme patient, la recanalisation n'a pas été possible, et il persiste en fin de procédure une diminution de la rSO_2 du côté occlus, avec une différence inter hémisphérique marquée.

Cette étude permet de valider la faisabilité de l'utilisation de la NIRS au cours de la thrombectomie et a permis d'envisager notre 3eme travail.

BRIEF COMMUNICATION

Usefulness of near-infrared spectroscopy in thrombectomy monitoring

Thomas Ritzenthaler MD · Tae-Hee Cho · David Luis · Yves Berthezene · Norbert Nighoghossian

Received: 24 June 2014/Accepted: 24 October 2014 © Springer Science+Business Media New York 2014

Abstract Monitoring recanalization and reperfusion during acute ischemic stroke is a challenge for therapeutic assessment. Near-infrared spectroscopy (NIRS) allows continuous monitoring of the brain regional saturation of oxygen (rSO₂). We sought to evaluated rSO₂ variation during mechanical thrombectomy during acute ischemic stroke. Three patients admitted for middle cerebral artery occlusion were continuously monitored during mechanical thrombectomy (rSO₂ in the infarcted and non-infarcted side and interhemispheric difference). The procedure was a success in two of them and failed in the third. At the beginning, rSO2 was lower in the infarcted side and interhemispheric difference was more than 5 %. When the procedure succeeded, rSO₂ in the infarcted side rise (about 10 %) and interhemisperic difference decrease (about 7 %). When the procedure failed, rSO2 was the same at the beginning and at the end. NIRS may be useful to monitor recanalization during management of acute ischemic stroke.

T. Ritzenthaler MD (⊠)T.-H. Cho · N. Nighoghossian Service d'urgences Neuro-vasculaires, Hôpital Neurologique, Hospices Civils de Lyon, 59 Bld Pinel, 69677 Bron Cedex, France e-mail: thomas.ritzenthaler@chu-lyon.fr

T. Ritzenthaler MD \cdot T.-H. Cho \cdot Y. Berthezene \cdot N. Nighoghossian

Université de Lyon CREATIS, CNRS UMR5220, INSERM U1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, Bron Cedex, France

D. Luis

Service de Réanimation, CH Jeanne de Navarre, Route de Verdilly, 02400 Château-Thierry, France

Y. Berthezene

Service de Neuro-radiologie, Hospices Civils de Lyon, 59 bd Pinel, 69677 Bron Cedex, France

Published online: 04 November 2014

Keywords Stroke · Near-infrared spectroscopy · Thrombectomy

1 Introduction

Assessing recanalization and reperfusion in acute ischemic stroke management is a major issue of morphological imaging methods such as angiographic/perfusion CT or multimodal MRI. However, they do not provide continuous monitoring of the tissue oxygen consumption. Near-infrared spectroscopy (NIRS) is an emerging non-invasive modality which provides real-time, continuous bedside sensitivity to the regional oxygenation state of the brain (regional saturation of oxygen—rSO₂) [1]. Up to now, the method was aimed to study chronic hemodynamic consequences of carotid lesions and assess the hemodynamic reserve capacity. Few studies have documented the usefulness of this method in the acute phase of ischemic stroke to assess the benefits of reperfusion strategies.

2 Patients and methods

Three patients were admitted for acute ischemic stroke. Baseline National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score and multimodal brain MRI were performed on admission. Two patients received intravenous thrombolysis according to current guidelines. Mechanical thrombectomy using SOLITAIRE revascularization device (Covidien) was performed under conscious sedation. The Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) score was used to assess recanalization (0 = no perfusion; 1 = penetration, but no distal branch filling; 2a = perfusion with incomplete (<50 %) distal branch filling; 2b = perfusion with

🖄 Springer



Fig. 1 Case 1—rSO₂ variations after intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy assessed in the infarcted side (*orange curve*) and non-infarcted side (*blue curve*); baseline for each side is

incomplete (>50 %) distal branch filling; and 3 = full perfusion with filling of all distal branches).

Monitoring of the rSO₂ (INVOS[®] 5100c cerebral oxymeter, Covidien) was started immediately after MRI completion and before treatment. One adhesive optode was placed on each side of the forehead according the manufacturer's recommendations. We compared absolute value of rSO₂, and interhemispheric difference (rSO₂-diff) before and after mechanical thrombectomy.

3 Case reports

3.1 Case 1

A 56-year-old man, with no past medical history, was admitted following right hemiparesia and aphasia (admission NIHSS score was 23). Diffusion weighted MRI

D Springer

represented with dot line (a); diffusion weighted MRI showing left middle cerebral infarct (b); pré- (c) and post (d) thrombectomy arteriography

revealed an acute ischemic stroke involving the whole left middle cerebral artery territory. Magnetic resonance angiography showed a proximal middle cerebral artery occlusion. Intravenous thrombolysis was started 1.75 h after symptoms onset. Occlusion was still present at the beginning of arteriography. Before mechanical thrombectomy, right rSO₂ was 73 %, and left rSO₂ was 62 % (rSO₂diff = 11 %). Effective recanalization was achieved 2.5 h after stroke onset (TICI score was 3). Following the procedure, left rSO₂ increased to 70 % (rSO₂-diff = 4 %) (Fig. 1). NIHSS score at day 1 was 1.

3.2 Case 2

A 52-year-old man was admitted following right hemiplegia and aphasia (initial NIHSS score was 19). Brain MRI revealed a left internal carotid artery T occlusion. Intravenous thrombolysis was started 2.00 h after



Fig. 2 Case 2—rSO₂ variations after intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy assessed in the infarcted side (*orange curve*) and non-infarcted side (*blue curve*); baseline for each side is

symptoms onset. As the occlusion persisted, mechanical thrombectomy was performed 30 min later. Initial right rSO₂ was 72 %, and left rSO₂ was 61 % (rSO₂-diff = 11 %). Recanalization was obtained 3.5 h after onset (TICI score was 2b). After thrombus removal, left rSO₂ raise to 70 % (rSO₂-diff = 2 %) (Fig. 2). NIHSS score on day 1 was 9.

3.3 Case 3

A 40-year-old pregnant woman was admitted following right hemiplegia and aphasia (admission NIHSS score was 14). Emergency brain MRI revealed a left middle cerebral artery territory stroke with proximal middle cerebral artery occlusion. Thrombectomy failed despite three attempts (TICI score was 0). At the beginning, right rSO₂ was 72 %, and left rSO₂ was 67 % (rSO₂-diff = 5 %). Left rSO₂ did not normalized at the end (rSO₂-diff = 5 %) (Fig. 3). NI-HSS score was 16 at day 1.

represented with dot line (a); diffusion weighted MRI showing left middle cerebral infarct (b); pré- (c) and post (d) thrombectomy arteriography

4 Discussion

Near infrared spectroscopy is a non-invasive modality allowing continuous monitoring of regional cerebral saturation of oxygen. It provides informations about concentration and oxygenation status of the hemoglobin through measurements of light backscattered from the brain [2].

In our 3 cases, we have monitored recanalization and reperfusion during mechanical thrombectomy after large middle cerebral artery stroke. A clear correlation between recanalization, improvement of rSO_2 and decreasing in the rSO_2 -diff was documented in case of successful thrombectomy. Conversely, when clot removal procedure failed, no change in rSO_2 -diff was observed.

NIRS is used to monitor brain perfusion during carotid surgery [3]. A drop under 13 % after clamping of the internal carotid artery is associated with cerebral ischemia [4]. During balloon occlusion test (used before neurosurgical procedure), the fall of cerebral blood flow assessed by SPECT is

D Springer



Fig. 3 Case 3—rSO2 variations during mechanical thrombectomy assessed in the infarcted side (*blue curve*) and non-infarcted side (*orange curve*); baseline for each side is represented with *dot line* (**a**);

associated with a reduction of rSO_2 up to 5 % [5]. Multichannel NIRS monitoring may detect critical perfusion changes in the field of interventional neuroradiology and asses the efficiency of collateral flow during occlusion [6]. It may also be helpful in predicting malignant infarct [7].

There is no validated rSO_2 or interhemispheric difference threshold defining brain ischemia during acute ischemic stroke. During malignant middle cerebral artery stroke, average rSO_2 -diff was 10 % and a difference between the infarcted and non-infarcted side of 2 % is set as significant [7].

When probes are placed in the forehead as recommended, NIRS assesses only a small blood volume sample located in the watershed area, i.e. at the boundary between anterior and middle cerebral artery territory [1]. So, this method may be useful only in large ischemic stroke due to proximal middle cerebral artery occlusion.

Transcranial Doppler is the other method that allows continuous monitoring of the cerebral blood flow. There is

diffusion weighted MRI showing left middle cerebral infarct (b); pré-(c) and post (d) thrombectomy arteriography

a correlation between flow velocity variation and rSO_2 variation [8]. The impairment in cerebral hemodynamic and metabolic parameters detected with transcranial Doppler and NIRS in patients with symptomatic internal carotid artery occlusion may be considered as a prognostic risk factor for a subsequent stroke. In addition, simultaneously performing NIRS and transcranial Doppler on patients with carotid occlusion showed that both methods are able to provide complementary data on cerebral blood flow and cerebral blood volume at different depth: Transcranial Doppler measures flow velocity changes in the middle cerebral artery, and NIRS reveals cortical arterioles and capillaries cerebral blood volume modifications [9].

5 Conclusion

On the basis of our preliminary investigation, we suggest the usefulness of prospective studies on a larger number of

Deringer

patients to assess whether NIRS may be a useful tool for the evaluation of the thrombectomy and current monitoring of intravenous thrombolysis.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. J Clin Monit Comput. 2012;26:279–87.
- Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral nearinfrared spectroscopy in adults: a work in progress. Anesth Analg. 2012;115:1373–83.
- Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. Anesthesiology. 2007;107:563–9.

- Al-Rawi PG, Kirkpatrick PJ. Tissue oxygen index: thresholds for cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy. Stroke J Cereb Circ. 2006;37:2720–5.
- Kaminogo M, Ochi M, Onizuka M, Takahata H, Shibata S. An additional monitoring of regional cerebral oxygen saturation to HMPAO SPECT study during balloon test occlusion. Stroke J Cereb Circ. 1999;30:407–13.
 Rummel C, Zubler C, Schroth G, Gralla J, Hsieh K, Abela E, Hauf
- Rummel C, Zubler C, Schroth G, Gralla J, Hsieh K, Abela E, Hauf M, Meier N, Verma RK, Andres RH, Nirkko AC, Wiest R. Monitoring cerebral oxygenation during balloon occlusion with multichannel NIRS. J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab. 2014;34:347–56.
- Damian MS, Schlosser R. Bilateral near infrared spectroscopy in space-occupying middle cerebral artery stroke. Neurocrit Care. 2007;6:165–73.
- Grubhofer G, Plöchl W, Skolka M, Czerny M, Ehrlich M, Lassnigg A. Comparing Doppler ultrasonography and cerebral oximetry as indicators for shunting in carotid endarterectomy. Anesth Analg. 2000;91:1339–44.
- Vernieri F, Tibuzzi F, Pasqualetti P, Rosato N, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy can evaluate the hemodynamic effect of carotid artery occlusion. Stroke J Cereb Circ. 2004;35:64–70.

Deringer

III. Troisième étude

Contexte :

La valeur brute de rSO₂, enregistrée par la NIRS, est d'interprétation difficile, compte tenu des nombreux paramètres systémiques pouvant la faire varier. Le but de ce travail est de corréler les valeurs de rSO₂ obtenues à la phase aigüe d'un AIC avec celles de l'IRM de perfusion obtenue au même moment. Nous avons également étudié la différence interhémisphérique et la cinétique d'évolution des valeurs au cours des procédures de thrombectomie afin de déterminer si la NIRS peut être un moyen fiable de prédiction de la recanalisation.

Résultats :

Dix-sept patients ont été évalués, et 15 ont bénéficié d'un enregistrement NIRS durant 24 heures.

La valeur initiale de rSO₂ est corrélée à celle du Tmax et du MTT obtenue en IRM de perfusion. Nous supposons que la vasodilatation présente lors d'une occlusion artérielle majore le MTT, entrainant une augmentation de l'extraction en O₂ et donc une diminution de la rSO₂.

A la prise en charge, une différence interhémisphérique est observée. Cette différence diminue avec le temps, mais nous n'observons pas de corrélation avec le statut global de revascularisation, ni l'évolution clinique. Chez tous nos patients, sauf 1, une recanalisation des branches frontales a été obtenue. Il est donc possible que la recanalisation du territoire antérieur explique la diminution de la différence interhémisphérique, sans corrélation avec le statut vasculaire global évalué par le score TICI. Chez le patient n'ayant pas présenté une recanalisation de ces branches, il persiste une différence inter hémisphérique en fin de procédure. Nous sommes donc confrontés à la limite d'une exploration focale par la NIRS, et l'utilisation de capteurs placés dans des régions plus postérieures peut s'avérer intéressant.

Brief Report

Cerebral Near-Infrared Spectroscopy A Potential Approach for Thrombectomy Monitoring

Thomas Ritzenthaler, MD; Tae-Hee Cho, MD, PhD; Laura Mechtouff, MD; Elodie Ong, MD; Francis Turjman, MD, PhD; Philip Robinson, PhD; Yves Berthezène, MD, PhD; Norbert Nighoghossian, MD, PhD

- Background and Purpose-Regional brain oxygen saturation (rSO,) changes, assessed by cerebral near-infrared spectroscopy, are likely influenced by cerebral hemodynamic fluctuations induced by thrombectomy of acute proximal occlusion. We studied the correlations between rSO, and baseline magnetic resonance imaging perfusion parameters and the relationship between rSO, changes, recanalization, and clinical outcome.
- Methods-Seventeen acute ischemic stroke patients, treated with mechanical thrombectomy, were monitored using bilateral near-infrared spectroscopy before, during, and continuously for 24 hours after the procedure. All patients had baseline brain magnetic resonance imaging with perfusion weighted imaging.
- **Results**—rSO₂ was only correlated with baseline Tmax (ρ =-0.42; P<0.05) and mean transit time (ρ =-0.45; P<0.05) within forehead explored areas. Before thrombectomy, an interhemispheric rSO, difference was noted, and this diminished over time when recanalization had occurred (median [interquartile range], -8 [-12 to -5] to 3 [-3 to 7]; P=0.01). rSO, changes were not correlated with clinical outcome.
- Conclusions—rSO, was merely correlated with baseline Tmax and mean transit time magnetic resonance imaging perfusion parameters. Multiple sites recording beyond frontal pole explored areas may provide more relevant correlation with hemodynamic parameters. (Stroke. 2017;48:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019176.)

Key Words: humans ■ magnetic resonance imaging ■ oxygen ■ spectroscopy, near-infrared ■ thrombectomy

Heart Strok

erebral near-infrared spectroscopy (NIRS) allows the assessment of regional brain oxygen saturation (rSO2), which may be influenced by hemodynamic fluctuations induced by thrombectomy for proximal occlusion. NIRS studies the cortical tissue in the border zone between the anterior and middle cerebral artery1,2 and may provide through rSO, indices an additional information on tissue status and outcome.34

In this pilot study, we sought to assess correlations between rSO2 and baseline magnetic resonance imaging (MRI) perfusion parameters and the relationship between rSO, changes, recanalization, and clinical outcome.

Materials and Methods

Consecutive patients admitted to our stroke center (Hospices Civils de Lyon, France) with acute ischemic stroke related to proximal occlusion in the anterior circulation, revealed by multimodal MRI with perfusion weighted imaging sequence, and treated with mechanical thrombectomy were screened. Stroke severity was assessed through National Institutes of Health Stroke Scale score, performed on admission, immediately after thrombectomy, and at day 1 after the procedure. Collaterals were assessed with the American Society of

Interventional and Therapeutic Neuroradiology (ASITN) Collateral Flow Grading scale.⁵ A successful recanalization was defined as thrombolysis in cerebral infarction scores 2b and 3.⁶

NIRS optodes were placed to each side of the forehead as per the manufacturer's recommendations. Recording was started after MRI and continued during thrombectomy and up to 24 hours. The interhemispheric difference (IHD) was defined as the difference between the infarcted (affected) and unaffected side (Figure). Methods are detailed in the online-only Data Supplement.

The study was approved by the local review board (CPP SUD-EST II N° 2013–044), which waived the need for written informed consent from the patient.

Categorical variables are presented as number and frequency and compared using the χ^2 test. Continuous variables are reported as median and interquartile range and compared using Wilcoxon signedrank test or Friedman test as appropriate. Spearman correlation coefficient was used to study relationships between rSO_2 and clinical or MRI parameters. A P value <0.05 was considered significant. R (a language and environment for statistical computing; Vienna, Austria) was used for statistical analyses

Results

Between May 2014 and January 2017, 17 patients were included (Figure I in the online-only Data Supplement); 3

Received July 17, 2017; final revision received August 21, 2017; accepted August 31, 2017. From the Service de neurologie vasculaire, Hôpital neurologique (T.R., T.H.C., L.M., E.O., N.N.), Service de neuroradiologie interventionnelle, Hôpital neurologique (F.T.), Service de neuroradiologie, Hôpital neurologique (Y.B.), and Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (P.R.), Hospices Civils de Lyon, France; and CREATIS, CNRS UMR 5220, INSERM U1044, Université Lyon 1, France (T.R., T.H.C., E.O., Y.B., N.N.).

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

DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019176

1

Guest Editor for this article was Gregory Albers, MD. The online-only Data Supplement is available with this article at http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA. 117.019176/-/DC1.

Correspondence to Thomas Ritzenthaler, MD, Service de neurologie vasculaire, Hôpital neurologique, Hospices civils de Lyon, 69 Bld Pinel, 69677 Bron Cedex, France. E-mail thomas.ritzenthaler@chu-lyon.fr © 2017 American Heart Association, Inc



Figure. Illustrative case of a 77-year-old patient with right carotid occlusion. **A**, Initial mean transit time perfusion map with region of interest (white circles) inside regions recorded by near-infrared spectroscopy (NIRS). **B**, Computed tomographic scan performed at day 1 used to locate NIRS optodes (gray arrows) and define region of interest (white circles). **C**, Initial and final arteriography showing complete recanalization after mechanical thrombectomy. **D**, Regional brain oxygen saturation (rSO₂) evolution during mechanical thrombectomy showing improvement of rSO_a after recanalization.

of them were already reported in detail.² Data are summarized in Table 1.

The median (interquartile range) baseline rSO_2 was 69% (56–74) on the affected side and 76% (67–80) on the unaffected side (*P*=0.1). The median (interquartile range) baseline IHD was -8.4% (-11.5 to -4.0).

Within the regions assessed by NIRS, a correlation between rSO_2 and Tmax (ρ =-0.42; r^2 =0.18; P<0.05), as well as mean transit time (MTT) (ρ =-0.45; r^2 =0.20; P<0.05) was found but not with cerebral blood volume (ρ =-0.13; r^2 =0.02; P=0.45) or cerebral blood flow (ρ =0.09; r^2 =0.01; P=0.62; Figure II in the online-only Data Supplement).

Initial rSO₂ on the affected side was not correlated with National Institutes of Health Stroke Scale score (ρ =-0.17; r²=0.03; P=0.5) and infarction volume (ρ =0.32; r²=0.1; P=0.2) or hypoperfused volume (ρ =-0.41; r²=0.2; P=0.1). There was also no significant relationship regarding collateral status (median [interquartile range], 69% [58–72] for ASITN \geq 3 versus 69% [61–75] for ASITN <3; P=0.9).

The rSO₂ was recorded for 24 hours for 15 patients (technical issue for data collection for 2 patients). Patients were hemodynamically stable during the procedure. A successful recanalization was observed in 12 patients and a clinical improvement in 8 patients (at least 4-point decrease in the National Institutes of Health Stroke Scale score after the procedure).

Between baseline and day 1, rSO_2 IHD decreased significantly (*P*=0.01). During the same period, rSO_2 on the affected side did not change, and there was no difference in rSO_2 according to clinical status or thrombolysis in cerebral infarction score (Table 2).

Three patients had an unfavorable angiography result (thrombolysis in cerebral infarction score 2a). Two of them had frontal middle cerebral artery branches recanalization, and IHD decreased (-11% to 3% and -8 to -3%). In the

third case, frontal middle cerebral artery branches remained occluded, and IHD was stable (-12% to -14%; Figure III in the online-only Data Supplement).

Heart Stroke Association

A correlation between baseline frontal rSO₂ and Tmax, as well as MTT evaluated via perfusion weighted imaging was found. This correlation may be explained by hemodynamic changes because a longer MTT may promote an increase of oxygen extraction thereby lowering the rSO₂⁷

However, the sample size is too small to draw firm conclusions to routinely apply this approach in the setting of mechanical thrombectomy.

The closest study comparing rSO_2 and perfusion parameters was reported by Taussky et al,⁸ who used perfusion computed tomography and found a correlation with cerebral blood flow but not with MTT or cerebral blood volume. This indicates that although the evaluation of brain perfusion with NIRS is feasible, it remains unclear which of the hemodynamic parameters (MTT, Tmax, or cerebral blood flow) is approached by this technique.

Similarly, after local recanalization of frontal territories, a reduction in IHD was observed. This was not identified using thrombolysis in cerebral infarction score and did not relate to clinical improvement. At the same time, there was no modification in rSO_2 absolute value. These rather disappointing results may be because of the use of only 1 NIRS probe per hemisphere, positioned over the frontal pole. Hametner also called for an improved stroke-specific technological adjustment with more optodes in particular positions allowing a better assessment of rSO_2 within middle cerebral artery territory and might contribute to strength the correlations with MRI perfusion parameters.⁴ Finally, low rate of procedure failure hinders the interpretation of statistical results.

Ritzenthaler et al

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics

	Study Population (n=17)	
Age, y	61 [54–70]	
Male sex	8 (47%)	
Stroke subtype		
Cardioembolism	9 (53%)	
Large artery atherosclerosis	2 (12%)	
Other determined etiology	2 (12%)	
Undetermined etiology	4 (23%)	
Initial NIHSS score	18 [15–23]	
Time to first MRI, min	96 [86–109]	
Initial DWI volume, mL 9.6 [2.3–34.2]		
ASPECT score		
≥6	14 (82%)	
<6	3 (18%)	
Initial PWI volume, mL	153 [89–183]	
Vessel occlusion		
Internal carotid artery	4 (24%)	
M1	11 (65%)	
M2	2 (11%)	
IV thrombolysis	14 (82%)	
Time to treatment initiation, min	132 [112–159]	
Mechanical thrombectomy	17 (100%)	
Time to arterial puncture, min	125 [112-159]	
General anesthesia	2 (12%)	
TICI score ≥2b	12 (70%)	
Post-thrombectomy NIHSS	12 [7-20]	
Day 1 NIHSS	7 [4–19]	
Data are given in number (frequency) or	median (IOD) ACDECT indicates Alberto	

Data are given in number (frequency) or median [IQR] ASPECT indic Stroke Program Early Computed Tomography; DWI, diffusion weighted imaging; MRI, magnetic resonance imaging; NIHSS, National Institutes of Health stroke scale; PWI, perfusion weighted imaging; and TICI, thrombolysis in cerebral infarction.

Conclusions

A future study involving a new stroke-specific technological adjustment might improve the assessment of NIRS signal over time and could better fit with MRI perfusion parameters, recanalization status, and clinical outcome.

Table 2. Evolution of the Interhemispheric rS0, Difference

NIRS During Mechanical Thrombectomy

	Baseline	After Mechanical Thrombectomy	At Day 1	<i>P</i> Value
All patients (n=15), %	-8 (-12 to -5)	-3 (-10 to 6)	3 (–3 to 7)	0.01
TICI ≥2b (n=12), %	-7 (-14 to -4)	-5 (-10 to 8)	2 (-3 to 7)	0.09
TICI <2b (n=3), %	-11 (-11 to -10)	-3 (-9 to 0)	5 (–1 to 7)	0.10
Clinical improvement (n=8), %	-8 (-19 to -1)	0 (-7 to 8)	4 (-3 to 9)	0.10
No clinical improvement (n=7), %	-8 (-10 to -6)	-8 (-13 to -2)	1 (-4 to 5)	0.06

Data are given in median (IQR). TICI indicates thrombolysis in cerebral infarction.

Disclosures

None.

References

- Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. *Anesth Analg.* 2012;115:1373–1383. doi: 10.1213/ANE.0b013e31826dd6a6.
 Ritzenthaler T, Cho TH_{am}Luis₁₀D, Berthezene Y, Nighoghossian N. Usefulness of near-infrared spectroscopy in thrombectomy monitoring. *J Clin Monte Comput.* 2015;29:585–589. doi: 10.1007/ 10877.014.0266 s10877-014-9636-9.
- 3.
- \$10877-014-9636-9.
 Moerman A, De Hert S. Cerebral oximetry: the standard monitor of the future? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28:703–709. doi: 10.1097/ACO.000000000000256.
 Hametner C, Stanarcevic P, Stampfl S, Rohde S, Veltkamp R, Bösel J. Noninvasive cerebral oximetry during endovascular therapy for acute ischemic stroke: an observational study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35:1722–1728. doi: 10.1038/jcbfm.2015.181.
 Sheth SA, Liebeskind DS. Collaterals in endovascular therapy for stroke. *Curr Opin Neurol*. 2015;28:10–15. doi: 10.1097/WCC0.000000000000166.
- 5 WCO.000000000000166.
- 6. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. Stroke. 2007;38:431-440. doi: 10.1161/01.STR.0000254524.23708.c9.
- 7 Copen WA, Schaefer PW, Wu O. MR perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am.* 2011;21:259, x–283, x. doi: 10.1016/j.nic.2011.02.007. Taussky P, O'Neal B, Daugherty WP, Luke S, Thorpe D, Pooley
- 8. RA, et al. Validation of frontal near-infrared spectroscopy as nonin-vasive bedside monitoring for regional cerebral blood flow in braininjured patients. *Neurosurg Focus*. 2012;32:E2. doi: 10.3171/2011.12. FOCUS11280.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Cerebral near-infrared spectroscopy, a potential approach for thrombectomy monitoring.

Supplemental methods

Brain imaging

Initial MRI was performed using a 1.5 T scanner (Magnetom Avanto, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). The imaging protocol included diffusion weighted imaging (DWI), gradient echo imaging, time of flight angiography and dynamic susceptibility contrast MRI. Perfusion data were post-processed into maps (Tmax, mean transit time MTT, cerebral blood flow CBF, cerebral blood volume CBV) using commercially available software (Olea Sphere V.2.0; Olea Medical, La Ciotat, France). Baseline infarct was assessed using DWI ASPECT score.¹ Ischemic core and hypoperfused volumes (defined as Tmax ≥ 6 s) were semi-automatically calculated using 3D slicer 4.5.0 (www.slicer.org).

To define the area recorded by NIRS, probe positions were determined on the second CT scan performed 24 h after the ictus and transposed to each initial perfusion MRI parameter map to then define the volume of interest (volume of interest of 2 cm^3 , 2.5 cm below the probe)

Cerebral angiography and mechanical thrombectomy

At the beginning of the procedure, the occlusion site was confirmed and collateral flow was graded using the ASITN scale.² Mechanical thrombectomy was performed with available stent retrievers. A successful recanalization was defined as Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) score 2b and 3 (Figure 1 c).³

The procedure was performed under conscious sedation or general anesthesia depending on clinical severity, and at the discretion of the anesthesiologist. Heart rate, peripheral O_2 saturation and blood pressure were monitored.

NIRS

One optode was placed to each side of the forehead as per the manufacturer's recommendations (INVOS 5100, Covidien – Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Recording was started immediately after the MRI, continued during the endovascular procedure (Figure 1 d) and for the following 24 h. Sampling rate was 0.2 Hz. At each time point of interest, rSO_2 was averaged over 5 min. The interhemispheric difference (IHD) was defined as the difference between the infarcted (affected) and unaffected side.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Cerebral near-infrared spectroscopy, a potential approach for thrombectomy monitoring.

Supplemental methods

Brain imaging

Initial MRI was performed using a 1.5 T scanner (Magnetom Avanto, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). The imaging protocol included diffusion weighted imaging (DWI), gradient echo imaging, time of flight angiography and dynamic susceptibility contrast MRI. Perfusion data were post-processed into maps (Tmax, mean transit time MTT, cerebral blood flow CBF, cerebral blood volume CBV) using commercially available software (Olea Sphere V.2.0; Olea Medical, La Ciotat, France). Baseline infarct was assessed using DWI ASPECT score.¹ Ischemic core and hypoperfused volumes (defined as Tmax ≥ 6 s) were semi-automatically calculated using 3D slicer 4.5.0 (www.slicer.org).

To define the area recorded by NIRS, probe positions were determined on the second CT scan performed 24 h after the ictus and transposed to each initial perfusion MRI parameter map to then define the volume of interest (volume of interest of 2 cm^3 , 2.5 cm below the probe)

Cerebral angiography and mechanical thrombectomy

At the beginning of the procedure, the occlusion site was confirmed and collateral flow was graded using the ASITN scale.² Mechanical thrombectomy was performed with available stent retrievers. A successful recanalization was defined as Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) score 2b and 3 (Figure 1 c).³

The procedure was performed under conscious sedation or general anesthesia depending on clinical severity, and at the discretion of the anesthesiologist. Heart rate, peripheral O_2 saturation and blood pressure were monitored.

NIRS

One optode was placed to each side of the forehead as per the manufacturer's recommendations (INVOS 5100, Covidien – Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Recording was started immediately after the MRI, continued during the endovascular procedure (Figure 1 d) and for the following 24 h. Sampling rate was 0.2 Hz. At each time point of interest, rSO_2 was averaged over 5 min. The interhemispheric difference (IHD) was defined as the difference between the infarcted (affected) and unaffected side.

Supplemental figures

Supplemental figure I: *Study flowchart (NIRS = near-infrared spectroscopy; MT = mechanical thrombectomy; PWI = perfusion weighted imaging)*



Supplemental figure II: Correlation between NIRS frontal saturation of oxygen and MRI perfusion weighted imaging with solid line representing the linear regression line. a. Correlation with Tmax (slope: -1.4, $r^2 = 0.18$, p < 0.05) b. Correlation with MTT (slope: -2.13, $r^2 = 0.20$, p < 0.05).



Supplemental figure III: Illustrative cases of partial recanalization, with initial and final arteriography, and interhemispheric difference. (a.) Left middle cerebral occlusion, with recanalization of anterior branches after the third passage of the stent retriever following by interhemispheric difference decrease. (b.) Terminal internal carotid occlusion, with partial recanalization after first thromboaspiration. (c.) Left middle cerebral artery occlusion, with failure of recanalization and persistence of interhemispheric difference.



Supplemental references

- McTaggart RA, Jovin TG, Lansberg MG, Mlynash M, Jayaraman MV, Choudhri OA, et al. Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Scoring Performance in a Series of Patients Undergoing Computed Tomography and MRI: Reader Agreement, Modality Agreement, and Outcome Prediction. *Stroke*. 2015;46:407–412.
- 2. Sheth SA, Liebeskind DS. Collaterals in endovascular therapy for stroke: *Curr. Opin. Neurol.* 2015;28:10–15.
- 3. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2007;38:431–440.

I. Etude 1 :

Dans notre cohorte, nous avons retrouvé une forte proportion de patients présentant un thrombus visible sur les séquences en écho de gradient. En accord avec les autres travaux sur le sujet, nous avons identifié ce signe de susceptibilité comme un marqueur de non réponse au traitement thrombolytique intra-veineux.

L'originalité de ce travail a été de réaliser une analyse séquentielle du signe de susceptibilité. Nous avons ainsi montré que la visibilité du caillot disparait avec le temps, mais que cette disparition n'est pas en lien avec le statut angiographique. La disparition du signe de susceptibilité ne parait donc pas être un bon marqueur de recanalisation.

II. Etude 2 et 3 :

Nous avons montré que la NIRS peut facilement être mise en place à la phase aigüe d'un AIC et permet de surveiller la rSO₂ même au cours de procédure de neurologie interventionnelle. Les valeurs obtenues sont corrélées à celle de l'IRM de perfusion, ce qui n'avait jamais été évalué jusqu'à présent. Cette valeur brute, tout comme son évolution au cours du temps reste toutefois d'interprétation complexe, compte tenu de l'absence de valeurs normales et des nombreux facteurs de confusion dans l'interprétation.

L'utilisation de la différence interhémisphérique comme paramètre d'étude semble plus intéressant, permettant de s'affranchir des facteurs systémiques. Ainsi, la réduction d'une diminution de cette différence serait en lien avec une recanalisation dans le territoire exploré par l'optode.

La principale limite de la technique reste le caractère focal de la mesure. L'emplacement recommandé des électrodes, en région frontale, évalue le territoire jonctionnel entre l'artère cérébrale antérieure et moyenne, et n'est peut-être pas le plus intéressant en clinique. Dans nos observations, chez tous les patients ayant présenté une reperfusion des territoires frontaux, il existe une diminution de la différence interhémisphérique. Cependant, dans les cas de recanalisation partielle, avec persistance d'occlusion dans les territoires plus postérieurs, la NIRS est prise en défaut.

Il semblerait donc intéressant d'augmenter le nombre d'électrodes, et ainsi couvrir plus de territoire pour une évaluation plus globale de la reperfusion.

L'IRM multimodale reste un outil indispensable pour une évaluation optimale de l'AIC à la phase initiale. Actuellement, il semble que bon nombre de marqueurs, en plus du signe de susceptibilité (comme la taille de la pénombre, l'importance des collatérales, ...) permettent de prédire l'efficacité des traitements mis en œuvre, et permettraient de poser des indications thérapeutiques plus larges que la simple barrière horaire reconnue.

Le développement de nouveaux outils, tels que la NIRS, est prometteur. L'évaluation en temps réelle du statut de l'occlusion permettrait d'ajuster les indications de thérapeutiques combinées, voire d'indiquer un nouveau geste endovasculaire en cas de réocclusion précoce.

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke J. Cereb. Circ. 1993;24:35–41.
- Al-Rawi PG, Kirkpatrick PJ. Tissue oxygen index: thresholds for cerebral ischemia using nearinfrared spectroscopy. Stroke J. Cereb. Circ. 2006;37:2720–2725.
- Aoki J, Kimura K, Shibazaki K, Saji N, Uemura J, Sakamoto Y, et al. The susceptibility vessel sign at the proximal M1: A strong predictor for poor outcome after intravenous thrombolysis. J. Neurol. Sci. 2015;348:195–200.
- Assouline E, Benziane K, Reizine D, Guichard JP, Pico F, Merland JJ, et al. Intra-arterial thrombus visualized on T2* gradient echo imaging in acute ischemic stroke. Cerebrovasc. Dis. Basel Switz. 2005;20:6–11.
- Bakker A, Smith B, Ainslie P, Smith K. Near-Infrared Spectroscopy. In P. Ainslie, ed. *Applied Aspects of Ultrasonography in Humans*. InTech. Available at: http://www.intechopen.com/books/applied-aspects-of-ultrasonography-inhumans/near-infrared-spectroscopy [Accessed September 6, 2017].
- Bateman M, Slater L-A, Leslie-Mazwi T, Simonsen CZ, Stuckey S, Chandra RV. Diffusion and Perfusion MR Imaging in Acute Stroke: Clinical Utility and Potential Limitations for Treatment Selection. Top. Magn. Reson. Imaging 2017;26:77–82.
- Bekelis K, Missios S, MacKenzie TA, Tjoumakaris S, Jabbour P. Anesthesia Technique and Outcomes of Mechanical Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke 2017;48:361–366.
- Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PSS, Beumer D, Yoo AJ, Lingsma HF, et al. The effect of anesthetic management during intra-arterial therapy for acute stroke in MR CLEAN. Neurology 2016;87:656–664.
- 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. 2015;372:11–20.
- Bourcier R, Volpi S, Guyomarch B, Daumas-Duport B, Lintia-Gaultier A, Papagiannaki C, et al. Susceptibility Vessel Sign on MRI Predicts Favorable Clinical Outcome in Patients with Anterior Circulation Acute Stroke Treated with Mechanical Thrombectomy. Am. J. Neuroradiol. 2015;36:2346–2353.
- Büchner K, Meixensberger J, Dings J, Roosen K. Near-infrared spectroscopy--not useful to monitor cerebral oxygenation after severe brain injury. Zentralbl. Neurochir. 2000;61:69–73.

- Budohoski KP, Zweifel C, Kasprowicz M, Sorrentino E, Diedler J, Brady KM, et al. What comes first? The dynamics of cerebral oxygenation and blood flow in response to changes in arterial pressure and intracranial pressure after head injury. BJA Br. J. Anaesth. 2012;108:89–99.
- 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. 2015;372:1009–1018.
- Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications. RadioGraphics 2009;29:1433–1449.
- Cho Y-H, Park H-S, Choi J-H, Cha J-K, Huh J-T. Diagnostic Value of Thrombus Size on T2*weighted Gradient Echo Imaging in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. J. Cerebrovasc. Endovasc. Neurosurg. 2014;16:85.
- Davies DJ, Su Z, Clancy MT, Lucas SJE, Dehghani H, Logan A, et al. Near-Infrared Spectroscopy in the Monitoring of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. J. Neurotrauma 2015;32:933–941.
- Deplanque D, Bordet R. Physiopathologie de l'ischémie cérébrale : de la pathologie des vaisseaux aux mécanismes cellulaires... Corresp. En Neurol. Vasc. 2006;6:14–19.
- Dirnagl U, ladecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends Neurosci. 1999;22:391–397.
- Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. Can. J. Appl. Physiol. Rev. Can. Physiol. Appl. 2004;29:463–487.
- Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. Anesth. Analg. 2012;115:1373–1383.
- Gomis M, DÃivalos A. Recanalization and Reperfusion Therapies of Acute Ischemic Stroke: What have We Learned, What are the Major Research Questions, and Where are We Headed ? Front. Neurol. 2014;5. Available at: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2014.00226/abstract [Accessed August 28, 2017].
- 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;372:1019–1030.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. The Lancet 2016;387:1723–1731.
- Gurman P, Miranda O, Nathan A, Washington C, Rosen Y, Elman N. Recombinant tissue plasminogen activators (rtPA): A review. Clin. Pharmacol. Ther. 2015;97:274–285.

- 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. 2008;359:1317.
- Heiss W-D. The Ischemic Penumbra: Correlates in Imaging and Implications for Treatment of Ischemic Stroke. Cerebrovasc. Dis. 2011;32:307–320.
- ladecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. Nat. Med. 2011;17:796–808.
- 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;372:2296–2306.
- Kaminogo M, Ochi M, Onizuka M, Takahata H, Shibata S. An additional monitoring of regional cerebral oxygen saturation to HMPAO SPECT study during balloon test occlusion. Stroke J. Cereb. Circ. 1999;30:407–413.
- Keller E, Nadler A, Alkadhi H, Kollias SS, Yonekawa Y, Niederer P. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume by near-infrared spectroscopy and indocyanine green dye dilution. NeuroImage 2003;20:828–839.
- Kim BJ, Kang HG, Kim H-J, Ahn S-H, Kim NY, Warach S, et al. Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke Treatment. J. Stroke 2014;16:131.
- Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC. Estimation of jugular venous O2 saturation from cerebral oximetry or arterial O2 saturation during isocapnic hypoxia. J. Clin. Monit. Comput. 2000;16:191–199.
- Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Watanabe M, Iwanaga T, Aoki J. M1 susceptibility vessel sign on T2* as a strong predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. Stroke J. Cereb. Circ. 2009;40:3130–3132.
- Leal-Noval SR, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marín-Caballos A, Padilla V, Ferrándiz-Millón C, et al. Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. Intensive Care Med. 2010;36:1309–1317.
- Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. L'accident vasculaire cérébrale en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. Bull Epidémiol Hebd 2017a;5:84–94.
- Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013. Bull Epidémiol Hebd 2017b;5:95–100.
- 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 J. Cereb. Circ. 2011;42:1237–1243.
- Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson J-E, Rosengren L, Leiram B, Sundeman H, et al. General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute

Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia During Stroke). Stroke 2017;48:1601–1607.

- Mille T, Tachimiri M., Klersy C, Ticozzelli G, Bellinzona G, Blangetti I, et al. Near Infrared Spectroscopy Monitoring During Carotid Endarterectomy: Which Threshold Value is Critical? Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2004;27:646–650.
- Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring Brain Oxygen Saturation During Coronary Bypass Surgery: A Randomized, Prospective Study: Anesth. Analg. 2007;104:51–58.
- Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. Br. J. Anaesth. 2009;103 Suppl 1:i3-13.
- Mutoh T, Ishikawa T, Suzuki A, Yasui N. Continuous cardiac output and near-infrared spectroscopy monitoring to assist in management of symptomatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit. Care 2010;13:331–338.
- Mutoh T, Kobayashi S, Tamakawa N, Ishikawa T. Multichannel near-infrared spectroscopy as a tool for assisting intra-arterial fasudil therapy for diffuse vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Surg. Neurol. Int. 2011;2:68.
- Nael K, Kubal W. Magnetic Resonance Imaging of Acute Stroke. Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. 2016;24:293–304.
- Naggara O, Raymond J, Domingo Ayllon M, Al-Shareef F, Touzé E, Chenoufi M, et al. T2* "susceptibility vessel sign" demonstrates clot location and length in acute ischemic stroke. PloS One 2013;8:e76727.
- Nighoghossian N. Imagerie de la pénombre au cours de l'ischémie cérébrale : évolution des concepts... Corresp. En Neurol. Vasc. 2006;6:20–24.
- Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T, et al. Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: Correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. NeuroImage 2006;29:697–705.
- Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. Prog. Cardiovasc. Dis. 2017;59:542–548.
- Peisker T, Koznar B, Stetkarova I, Widimsky P. Acute stroke therapy: A review. Trends Cardiovasc. Med. 2017;27:59–66.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2015;46:3020– 3035.

- Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. Stroke 2007;38:967–973.
- Rosenthal G, Furmanov A, Itshayek E, Shoshan Y, Singh V. Assessment of a noninvasive cerebral oxygenation monitor in patients with severe traumatic brain injury: Clinical article. J. Neurosurg. 2014;120:901–907.
- Rothoerl RD, Faltermeier R, Burger R, Woertgen C, Brawanski A. Dynamic correlation between tissue PO2 and near infrared spectroscopy. Acta Neurochir. Suppl. 2002;81:311–313.
- Samra SK, Dy EA, Welch K, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. Anesthesiology 2000;93:964–970.
- Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of Arterial Occlusion Identified by Transcranial Doppler Predicts the Response to Intravenous Thrombolysis for Stroke. Stroke 2007;38:948–954.
- 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. 2015;372:2285–2295.
- Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:1986.
- Seners P, Turc G, Maïer B, Mas J-L, Oppenheim C, Baron J-C. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2016;47:2409–2412.
- Serraino GF, Murphy GJ. Effects of cerebral near-infrared spectroscopy on the outcome of patients undergoing cardiac surgery: a systematic review of randomised trials. BMJ Open 2017;7:e016613.
- Shafer R, Brown A, Taylor C. Correlation between cerebral blood flow and oxygen saturation in patients with subarachnoid hemorrhage and traumatic brain injury. J. NeuroInterventional Surg. 2011;3:395–398.
- Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, et al. Cerebral Oxygen Desaturation Predicts Cognitive Decline and Longer Hospital Stay After Cardiac Surgery. Ann. Thorac. Surg. 2009;87:36–45.
- Steppan J, Hogue CW. Cerebral and tissue oximetry. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2014;28:429–439.

- Taussky P, O'Neal B, Daugherty WP, Luke S, Thorpe D, Pooley RA, et al. Validation of frontal near-infrared spectroscopy as noninvasive bedside monitoring for regional cerebral blood flow in brain-injured patients. Neurosurg. Focus 2012;32:E2.
- Wang A, Abramowicz AE. Role of anesthesia in endovascular stroke therapy: Curr. Opin. Anaesthesiol. 2017;1.
- Weigl W, Milej D, Janusek D, Wojtkiewicz S, Sawosz P, Kacprzak M, et al. Application of optical methods in the monitoring of traumatic brain injury: A review. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2016;36:1825–1843.
- Yamamoto N, Satomi J, Harada M, Izumi Y, Nagahiro S, Kaji R. Is the Susceptibility Vessel Sign on 3-Tesla Magnetic Resonance T2*-Weighted Imaging a Useful Tool to Predict Recanalization in Intravenous Tissue Plasminogen Activator? Clin. Neuroradiol. 2016;26:317–323.
- Yokose N, Sakatani K, Murata Y, Awano T, Igarashi T, Nakamura S, et al. Bedside Monitoring of Cerebral Blood Oxygenation and Hemodynamics after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage by Quantitative Time-Resolved Near-Infrared Spectroscopy. World Neurosurg. 2010;73:508–513.
- Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Carrera E, Brady KM, Kirkpatrick PJ, et al. Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. Stroke 2010;41:1963–1968.

Publications

- <u>Ritzenthaler T</u>, Cho TH, Mechtouff L, Ong E, Turjman F, Robinson P, Berthezène Y, Nighoghossian N. Cerebral Near-Infrared Spectroscopy: A Potential Approach for Thrombectomy Monitoring. Stroke. 2017 Oct 31. pii: STROKEAHA.117.019176. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019176. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29089454.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Laurencin C, André Obadia N, Bodonian C, Dailler F. Not everything that shakes is a seizure... Role of continuous EEG in the intensive care unit. Neurophysiol Clin. 2017 Feb;47(1):13-18. PubMed PMID: 27856078.
- Ong E, Mewton N, Bouvier J, Chauveau F, <u>Ritzenthaler T</u>, et al. Effect of Cyclosporine on Lesion Growth and Infarct Size within the White and Gray Matter. Front Neurol. 2017;8:151. PubMed PMID: 28496428; PubMed Central PMCID: PMC5406390.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Grousson S, Dailler F. Hyperchloremic metabolic acidosis following plasma exchange during myasthenia gravis crisis. J Clin Apher. 2016 Oct;31(5):479-80. PubMed PMID: 26390995.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Chamard L, Dailler F. Teaching NeuroImages: Usefulness of susceptibility-weighted sequences after traumatic brain injury. Neurology. 2016 Aug 23;87(8):e83-4. PubMed PMID: 27550900.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Lacalm A, Cho TH, Maucort-Boulch D, Klaerke Mikkelsen I, et al. Sequential MR Assessment of the Susceptibility Vessel Sign and Arterial Occlusion in Acute Stroke. J Neuroimaging. 2016 May;26(3):355-9. PubMed PMID: 26552863.
- Roche P, <u>Ritzenthaler T</u>, Nighoghossian N. Cerebral venous thrombosis causing simultaneous pulmonary embolism and internal carotid artery stroke. Rev Neurol (Paris). 2016 Feb;172(2):167-8. PubMed PMID: 26318893.
- Mechtouff L, <u>Ritzenthaler T</u>, Cho TH, Derex L, Feugier P, et al. High-resolution MRI: detection of a culprit plaque after recurrent thrombolysis. J Neurol. 2015 Dec;262(12):2773-5. PubMed PMID: 26530507.

- <u>Ritzenthaler T</u>, Cho TH, Louis-Tisserand G, Berthezene Y, Nighoghossian N. Critical MRI markers in transient ischemic attack. Neurol Sci. 2015 Oct;36(10):1957-9. PubMed PMID: 26152798.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Cho TH, Luis D, Berthezene Y, Nighoghossian N. Usefulness of nearinfrared spectroscopy in thrombectomy monitoring. J Clin Monit Comput. 2015 Oct;29(5):585-9. PubMed PMID: 25367227.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Derex L, Davenas C, Bnouhanna W, Farghali A, et al. Safety of early initiation of rivaroxaban or dabigatran after thrombolysis in acute ischemic stroke. Rev Neurol (Paris). 2015 Sep;171(8-9):613-5. PubMed PMID: 25857461.
- Nighoghossian N, Berthezène Y, Mechtouff L, Derex L, Cho TH, et al. Cyclosporine in acute ischemic stroke. Neurology. 2015 Jun 2;84(22):2216-23. PubMed PMID: 25948727.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Luis D, Hullin T, Fayssoil A. [Cardiac manifestations of mitochondrial diseases]. Presse Med. 2015 May;44(5):492-7. PubMed PMID: 25890847.
- Codjia P, Cho TH, Mechtouff L, <u>Ritzenthaler T</u>, Derex L, et al. [Dysphagia as the only presentation of medullary infraction]. Rev Neurol (Paris). 2015 Feb;171(2):197-8. PubMed PMID: 25555849.
- Laurencin C, Philippeau F, Blanc-Lasserre K, Vallet AE, Cakmak S, et al. Thrombolysis for Acute Minor Stroke: Outcome and Barriers to Management Results from the RESUVAL Stroke Network. Cerebrovasc Dis. 2015;40(1-2):3-9. PubMed PMID: 25998791.
- Cho TH, Rheims S, <u>Ritzenthaler T</u>, Berthezene Y, Nighoghossian N. Stroke and pituitary apoplexy revealing an internal carotid artery dissection. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Nov-Dec;23(10):e473-4. PubMed PMID: 25263649.
- Fayssoil A, <u>Ritzenthaler T</u>, Luis D, Hullin T, Clair B, et al. Be careful about abdominal discomfort in adult patients with muscular dystrophy. Rev Neurol (Paris). 2014 Aug-Sep;170(8-9):548-50. PubMed PMID: 25189677.

- Gory B, <u>Ritzenthaler T</u>, Riva R, Nighoghossian N, Turjman F. Reversibility of brainstem damage after a mechanical thrombectomy. JAMA Neurol. 2014 May;71(5):646-7. PubMed PMID: 24615427.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Sharshar T, Orlikowski D. Syndrome de Guillain Barré. EMC Anesthésie
 Réanimation. 2014; 11(3):1-8.
- Farghali A, Hanss M, Berthiller J, Derex L, Mechtouff L, et al. Fibrinogen and von Willebrand factor and susceptibility vessel sign on T2*-weighted gradient echo imaging. Eur Neurol. 2014;72(5-6):375-7. PubMed PMID: 25358539.
- 21. <u>**Ritzenthaler T**</u>, Derex L, Cho TH, Nighoghossian N. Beware of the glycemia. Cerebrovasc Dis. 2014;37(3):231-2. PubMed PMID: 24642835.
- 22. <u>**Ritzenthaler T**</u>, Lhommeau I, Douillard S, Cho TH, Brun J, et al. Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke. Neurosci Lett. 2013 Jun 7;544:1-4. PubMed PMID: 23562888.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Leray V, Bourdin G, Baudry T, Domnisoru II, et al. Ventriculitis revealing Bing-Neel syndrome in a patient without Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Neurol Neurosurg. 2013 Jan;115(1):82-4. PubMed PMID: 22502789.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Cho TH, Wiart M, Berthiller J, Østergaard L, et al. Assessment of baseline hemodynamic parameters within infarct progression areas in acute stroke patients using perfusion-weighted MRI. Neuroradiology. 2011 Aug;53(8):571-6. PubMed PMID: 21113708.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Dailler F, Vukusic S, Confavreux C, Marignier R. First attack of Devic's neuromyelitis optica following endovascular treatment and rupture of brain arteriovenous malformation. Mult Scler. 2011 Jul;17(7):895-6. PubMed PMID: 21467187.
- 26. Ducray F, <u>Ritzenthaler T</u>, Cho TH, Bruyas A, Cotton F, et al. Acute headache followed by focal neuropsychological impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). J Stroke Cerebrovasc Dis. 2010 Jan;19(1):75-6. PubMed PMID: 20123231.

- <u>Ritzenthaler T</u>, Verret JM, Honnorat J. [Paraneoplastic chorea and behavioral disorders in a patient with anti-CV2/CRMP5 antibodies and two different tumors]. Rev Neurol (Paris). 2010 Jan;166(1):90-5. PubMed PMID: 19497605.
- Cho TH, Hermier M, Alawneh JA, <u>Ritzenthaler T</u>, Desestret V, et al. Total mismatch: negative diffusion-weighted imaging but extensive perfusion defect in acute stroke. Stroke. 2009 Oct;40(10):3400-2. PubMed PMID: 19696413.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Nighoghossian N, Berthiller J, Schott AM, Cho TH, et al. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke. J Pineal Res. 2009 Apr;46(3):349-52. PubMed PMID: 19317798.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Gonzalez-Martinez V, Guegen A, Tilikete C, Vighetto A. [Refractory neurosarcoidosis and infliximab: a growing experience]. Rev Neurol (Paris). 2009 Feb;165(2):197-200. PubMed PMID: 18653204.
- <u>Ritzenthaler T</u>, Derex L, Cakmak S, Garrier O, Doumbé J, et al. Spontaneous dissections of the carotid arteries in a patient with recent coronary artery dissection. Eur Neurol. 2008;59(6):324-6. PubMed PMID: 18408375.