

Prise en charge des attaques cérébrales à l'aide du CT de perfusion

■ P. Michel, M. Reichhart, M. Wintermark, P. Maeder, R. Meuli, J. Bogousslavsky

Service de Neurologie et Service de Radiodiagnostic et Radiologie Interventionnelle, CHUV, Lausanne

Summary

Michel P, Reichhart M, Wintermark M, Maeder P, Meuli R, Bogousslavsky J. [Perfusion CT guided stroke management.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2004;155:148–51.

Given the high variability of stroke mechanisms, size, localisation and degree of the penumbra, clinicians treating acute stroke patients need tools in addition to clinical information to match the individual patient with different available treatment strategies. Among the two types of perfusion CTs the dynamic perfusion CT is preferable over the whole-brain technique as it can generate truly quantitative regional cerebral blood volume and cerebral blood-flow values and threshold maps that may differentiate reversible from non-reversible ischaemia. Some drawbacks of perfusion CTs, such as the impossibility of serial examinations (amount of contrast, radiation) or failure to show lacunar or posterior fossa lesions, are counterbalanced by the availability of CTs in most emergency rooms, its easy accessibility, simple monitoring of patients and the possibility to quantify perfusion deficits.

Perfusion CT has a sensitivity and positive predictive value above 90% for territorial infarcts in the supratentorial regions, even in the earliest phase of stroke. Dynamic perfusion CT reliably identifies penumbra and core tissue and closely predicts final stroke volume. The final stroke size is usually close to the initial core volume if early arterial recanalisation occurs, and close or equal to the initial core plus penumbra size if early recanalisation does not occur (with or without thrombolysis). TIAs or migraine, but not focal seizures or transient global amnesia, may rarely show minor focal hypoperfusion. In regard to information

about supratentorial brain perfusion, it appears at least equivalent to MRI perfusion methods.

Regarding treatment decisions, the degree of penumbra on perfusion CTs as well as an arterial occlusion on the angio CT could help to select between intraarterial and intravenous thrombolysis. Further studies might show that the current time windows thrombolyses are too long for patients with little penumbra and too short for patients with a persistent penumbra. Therefore, perfusion imaging may allow to replace a rigid time window for acute interventions and the saying “time is brain” might be replaced by “penumbra is brain”. Thus, even patients with unknown onset of stroke, waking up with a stroke or having an epileptic seizure at stroke onset may become candidates for treatment based on the demonstration of a significant penumbra on perfusion imaging. In case neuroprotective treatment becomes available, only patients with a significant penumbra involving the brain matter for which the substance is active (grey versus white brain matter) may be exposed to benefits, costs and side effects of these treatments.

When testing new acute stroke therapies, a potential treatment effect may be better shown thanks to selecting patients with perfusion CTs who are more likely to respond to the treatment strategy. In such a study it could be the amount of salvage of the initial radiological penumbra on perfusion CTs that may be used as a surrogate marker to test the efficacy of a new intervention, rather than final infarct size.

Keywords: perfusion CT; acute stroke; thrombolysis; penumbra; CT angiography

Pénombre

Depuis la reconnaissance qu'une partie substantielle du tissu cérébral ischémique peut survivre pendant des heures après le début des symptômes, la prise en charge des patients avec un AVC ischémique a changé dramatiquement. Si une ischémie cérébrale mène à un infarctissement ou non dépend

Correspondance:
Dr Patrik Michel
Service de Neurologie
CHUV
CH-1011 Lausanne
e-mail: patrik.michel@hospvd.ch

de l'abaissement du flux sanguin tissulaire en-dessous d'un certain seuil, de la durée de l'ischémie, et de facteurs physiologiques et génétiques. Au cas où des mesures efficaces ne sont pas prises pour re-perfuser ce tissu à risque ou pour le protéger, la plupart de la pénombre évolue vers l'infarctus [1–4].

Pour appliquer ces connaissances à la pratique clinique, il était important de prouver que la re-perfusion précoce améliore le devenir neurologique des patients [5–7]. Il a été démontré entre-temps que cette amélioration est en fait due au sauvetage du tissu ischémique mais pas encore infarcté [4, 8].

Car il existe une relation entre le volume d'infarctissement et le devenir clinique des patients, la réduction de ce volume infarcté constitue une des cibles principales du traitement aigu des AVC. Pour cette raison, l'identification du tissu ischémique récupérable est un élément clé de l'imagerie cérébrale aiguë.

Rôle de l'imagerie dans l'AVC aigu

L'imagerie devrait prédire la réponse au et le risque d'un traitement et ainsi influencer le choix des décisions thérapeutiques et le devenir du patient. L'étendue très variable dans le temps et l'espace de la pénombre chez chaque patient demande une identification précise de la taille et de la sévérité de l'ischémie. La méthode radiologique choisie devrait être rapide, facilement accessible, disponible dans beaucoup de centres médicaux, sûre et quantifiable. De plus, une imagerie aiguë devrait aussi permettre de différencier les AVC ischémiques des AVC hémorragiques, ainsi que les imitateurs d'AVC, tels que la migraine accompagnée, ou les crises épileptiques partielles. Finalement, les études cliniques nécessitent des critères radiologiques pour mesurer l'efficacité de nouvelles thérapies de l'AVC.

Il existe plusieurs méthodes pour identifier et différencier les tissus cérébraux non-ischémiques, avec une ischémie réversible, et irréversible: PET, SPECT, Xenon-CT, IRM, CT de perfusion, et depuis très récemment, le Doppler transcrânien de perfusion.

Aspect technique du CT de perfusion

Le CT de perfusion a besoin d'un CT spiralé à grande rapidité et de logiciels spécialisés qui sont maintenant disponibles commercialement dans de différentes versions. Parmi les deux types de CT de

perfusion («whole-brain technique» et CT de perfusion dynamique avec «first-pass, bolus-tracking» méthodologie), ce dernier est préférable et identifie la pénombre ischémique de façon plus fiable [9]. Des valeurs de flux et volume cérébral sanguin régional peuvent être générées si cette technique est analysée selon le principe du volume central [10, 11] et des cartes de seuil ischémique peuvent différencier entre de l'ischémie réversible et non réversible [12, 13].

En pratique clinique, un patient avec une suspicion d'un AVC aigu devrait être pris au scanner cérébral dans les minutes qui suivent l'arrivée aux urgences. Un CT natif (exclusion d'hémorragie intracrânienne), un CT de perfusion, un angio-CT cérébral et cervical et un CT de contraste cérébral sont effectués. L'acquisition de ces images dure entre 10 et 15 minutes, et la reconstruction des images ainsi que leur analyse prennent encore une fois 5 à 10 minutes. L'injection rapide du produit de contraste dans le pli du cou du patient, ainsi qu'une immobilisation de la tête peuvent prévenir des problèmes techniques et d'interprétation des images. Les seuls contre-indications à un CT de perfusion sont une allergie connue au contraste iodé, une insuffisance rénale (au-dessus de 150 mmol de créatinine dans notre centre), et une suspicion d'hyperthyroïdie. Les désavantages de cette technique sont l'impossibilité d'effectuer des examens sériels rapprochés (charge de contraste, exposition radique) ou des difficultés à démontrer des lésions de petite taille (résolution) et de la fosse postérieure (artefacts osseux). Par contre, ces désavantages sont contre-balançés par la grande disponibilité du CT dans la plupart des urgences, leur accessibilité, et le monitoring facile du patient avec la possibilité de quantifier les déficits de la perfusion cérébrale. Quant à l'information à gagner sur la perfusion cérébrale, cette perfusion semble au moins équivalente à l'IRM de diffusion et perfusion [14].

Propriétés et applications cliniques du CT de perfusion

Par rapport au CT natif qui montre une sensibilité d'environ 40% pour détecter l'ischémie cérébrale aiguë dans les 6 premières heures, la sensibilité et valeur positives prédictive du CT de perfusion est en-dessus de 90% pour les infarctissements territoriaux dans les régions supra-tentorielles, même dans les phases les plus précoces de l'attaque cérébrale [15, 16]. En l'absence d'une anomalie au CT de perfusion chez un patient avec une suspicion d'un AVC aigu, il faut penser à un AVC lacunaire,

à un AVC de la fosse postérieure, ou à un imitateur d'AVC (migraine, phénomène de Todd après crise épileptique, thrombose veineuse cérébrale, encéphalite, syndrome de conversion), et un traitement pour AVC aigu pourrait être inapproprié. Selon notre expérience, les AIT hémisphériques ne sont accompagnés dans moins de 10% d'une hypoperfusion au CT de perfusion. Rarement, une hyperperfusion focale a été observée après une crise épileptique partielle.

La pénombre et le territoire infarcté sont identifiés de manière fiable par le CT de perfusion dynamique en utilisant des seuils spécifiques pour le CBF et le CBV, comme démontré par le fait que le volume final de l'AVC se situe chaque fois entre l'infarctissement en phase aiguë et la pénombre aiguë décrite au CT de perfusion [12]. Le CT de perfusion prédit le volume final de l'AVC [11, 12, 17]. Si une recanalisation artérielle précoce a lieu, le volume de l'AVC final est habituellement proche de celui de l'infarctissement prédit au CT de perfusion et proche de la taille de la pénombre si la recanalisation n'a pas lieu [12]. Ceci constitue l'évidence indirecte par CT de perfusion que la recanalisation et thrombolyse est en effet sauvée du tissu ischémique [8]. Si la recanalisation réussie, la présence d'une pénombre large au CT de perfusion améliore le pronostic du patient [12]. La valeur pronostique globale du CT de perfusion est toutefois moyenne, comme toutes les imageries pour l'AVC aigu, ceci parce que la localisation de l'AVC semble aussi importante que la taille.

L'étude simultanée du déficit neurologique aigu et de la pénombre et leur évolution temporaire suggère que le déficit neurologique en phase aiguë ne reflète pas seulement l'infarctissement précoce mais aussi par la pénombre [12, 18].

Application clinique et potentielle du CT de perfusion

Les deux modalités thérapeutiques principales dans la phase aiguë de l'AVC sont l'amélioration de la perfusion par re-canalisation (par des médicaments, mécaniquement ou par la manipulation de paramètres physiques tel que la tension artérielle) et la neuro-protection de tissu à risque (par médication, évitement de dégâts supplémentaires, ou par la manipulation de paramètres physiques tel que la tension artérielle refroidissement).

Le degré de la pénombre au CT de perfusion ainsi que la présence ou l'absence d'une occlusion artérielle à l'angio-CT pourraient aider à sélectionner le traitement approprié.

Des études correctement profilées pourraient montrer dans l'avenir que la fenêtre de 3 heures pour la thrombolyse intra-veineuse (et 6 heures pour la thrombolyse intra-artérielle) est trop longue pour certains patients avec peu de pénombre et trop brève pour des patients avec une pénombre persistante. Il en est de même pour les patients avec un début de symptômes inconnus (aphasie, agnosie), avec des symptômes au réveil, ou avec une crise épileptique simultanément au début de l'AVC pourraient devenir des candidats pour un traitement grâce à la démonstration d'une pénombre significative à l'imagerie de perfusion. Cette imagerie pourrait aussi permettre de choisir entre une thrombolyse intra-veineuse plutôt qu'intra-artérielle s'il persiste une pénombre significative mais l'occlusion d'une artère intra-cérébrale principale ne peut pas être démontrée, un scénario qui est potentiellement dû à l'occlusion thrombotique d'artères distales de petite taille.

Même s'il a été démontré que le temps joue un rôle primordial dans l'efficacité d'un traitement de l'AVC aigu, le temps ne constitue en effet qu'un indicateur relatif pour la perte progressive de pénombre en cas d'absence de traitement efficace. Ainsi, et grâce à des techniques d'imageries telles que le CT de perfusion, le proverbe «Time is brain» pourrait éventuellement être remplacé par «Penumbra is brain» dans l'avenir.

Si une grande taille d'infarctus constituée au CT de perfusion ou la perte précoce de la pénombre constituent des facteurs prédictifs pour un œdème cérébral (justifiant éventuellement une craniotomie précoce) ou pour une hémorragie secondaire après thrombolyse est en cours d'être étudié.

A l'avenir, des neuroprotecteurs éventuels pourraient être justifiés surtout pour des patients avec une pénombre importante, ainsi évitant les effets secondaires potentiels chez les autres patients. En fonction de la localisation de la pénombre (corticale versus profonde), il pourrait être possible de sélectionner une neuro-protection visant soit la substance grise ou blanche.

Application scientifique potentielle du CT de perfusion

De multiples interventions telles que de nouveaux thrombolytiques, anti-thrombotiques, anti-inflammatoires, ou neuro-protecteurs, ainsi que la manipulation de la tension artérielle, de la température, des taux d'oxygène, de facteurs hémodynamiques et de la viscosité sanguine ont démontré un effet chez l'animal dans les AVC aigus, mais pas chez les

humains. Ceci pourrait être essentiellement dû à la sélection de patients qui n'ont pas de pénombre significative au moment du traitement ou qui n'ont pas le type d'AVC pour lequel le traitement est efficace. Par exemple, un bénéfice radiologique (et probablement clinique) d'intervention est peu probable si le CT de perfusion en phase aiguë montre un grand infarctus et peu de pénombre, même si une re-canalisation rapide est réussie. De façon similaire des patients avec des pénombres sous-corticales ont probablement été inclus dans des études qui testaient des neuro-protecteurs neuro-naux (corticaux) et vice versa.

Il semble possible que l'effet d'une stratégie thérapeutique pourrait être démontrée avec un nombre de patients relativement petit dans une étude de phase II, grâce à la sélection stricte par CT de perfusion ou d'autres imageries de technique, et ceci potentiellement indépendamment des critères de temps. Cette technique pourrait aussi permettre de sélectionner des patients à bas risques d'effets secondaires par le traitement choisi [19].

Finalement, on pourrait remplacer la taille radiologique finale de l'infarctus comme marqueur primaire dans une étude de phase II par le pourcentage de pénombre sauvée.

Références

- 1 Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723–5.
- 2 Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, et al. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke* 1999;30:2043–52.
- 3 Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996;40:216–26.
- 4 Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002;51:28–37.
- 5 Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7.
- 6 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomised controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thrombo-embolism. JAMA* 1999;282:2003–11.
- 7 Hacke W, Bluhmki E, Steiner T, Tatlisumak T, Mahagne MH, Sacchetti ML, et al. Dichotomised efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set: post hoc analysis of ECASS I. *Stroke* 1998;29:2073–5.
- 8 Klotz E, Koenig M. Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke. *Eur J Radiol* 1999;30:170–84.
- 9 Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WT, Ueda T, Sorensen AG, et al. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: a scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke* 2003;34:1084–104.
- 10 Koenig M, Kraus M, Theek C, Klotz E, Gehlen W, Heuser L. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke* 2001;32:431–7.
- 11 Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J, Rosengarten B, Klotz E, Wiesmann M, et al. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. *Am J Neuroradiol* 2000;1:1441–9.
- 12 Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417–32.
- 13 Wintermark M, Thiran JP, Maeder P, Schnyder P, Meuli R. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. *Am J Neuroradiol* 2001;22:905–14.
- 14 Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* 2002;33:2025–31.
- 15 Hunter GJ, Hamberg LM, Ponzo JA, Huang-Hellinger FR, Morris PP, Rabinov J, et al. Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: early clinical results. *Am J Neuroradiol* 1998;19:29–37.
- 16 Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology* 1998;209:85–93.
- 17 Lev MH, Segal AZ, Farkas J, Hossain ST, Putman C, Hunter GJ, et al. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis – prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke* 2001;32:2021–7.
- 18 Croquelois A, Wintermark M, Reichhart M, Meuli R, Bogousslavsky J. Stroke aphasia, the first 6 hours and after: a perfusion-CT and DWI-correlation study. *Ann Neurol* 2003;54:321–9.
- 19 Warach S. Thrombolysis in stroke beyond three hours: targeting patients with diffusion and perfusion MRI. *Ann Neurol* 2002;51:11–3.