

# Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study

---

*Stéphane Kremer, MD, PhD\* • François Lersy, MD\* • Jérôme de Sèze, MD, PhD • Jean-Christophe Ferré, MD, PhD • Adel Maamar, MD • Béatrice Carsin-Nicol, MD • Olivier Collange, MD, PhD • Fabrice Bonneville, MD, PhD • Gilles Adam, MD • Guillaume Martin-Blondel, MD, PhD • Marie Rafiq, MD • Thomas Geeraerts, MD, PhD • Louis Delamarre, MD • Sylvie Grand, MD • Alexandre Krainik, MD, PhD • For the SFNR-COVID Group<sup>1</sup>*

From the Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Service d'Imagerie 2, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France (S.K.). Received May 15, 2020; revision requested May 21; revision received June 8; accepted June 19. **Address correspondence to** S.K. (e-mail: [stephane.kremer@chru-strasbourg.fr](mailto:stephane.kremer@chru-strasbourg.fr)).

<sup>1</sup>The complete list of authors and affiliations is at the end of this article.

\*S.K. and F.L. contributed equally to this work.

Radiology 2020; 297:E242–E251 • <https://doi.org/10.1148/radiol.202020222> • Content code: **NR**

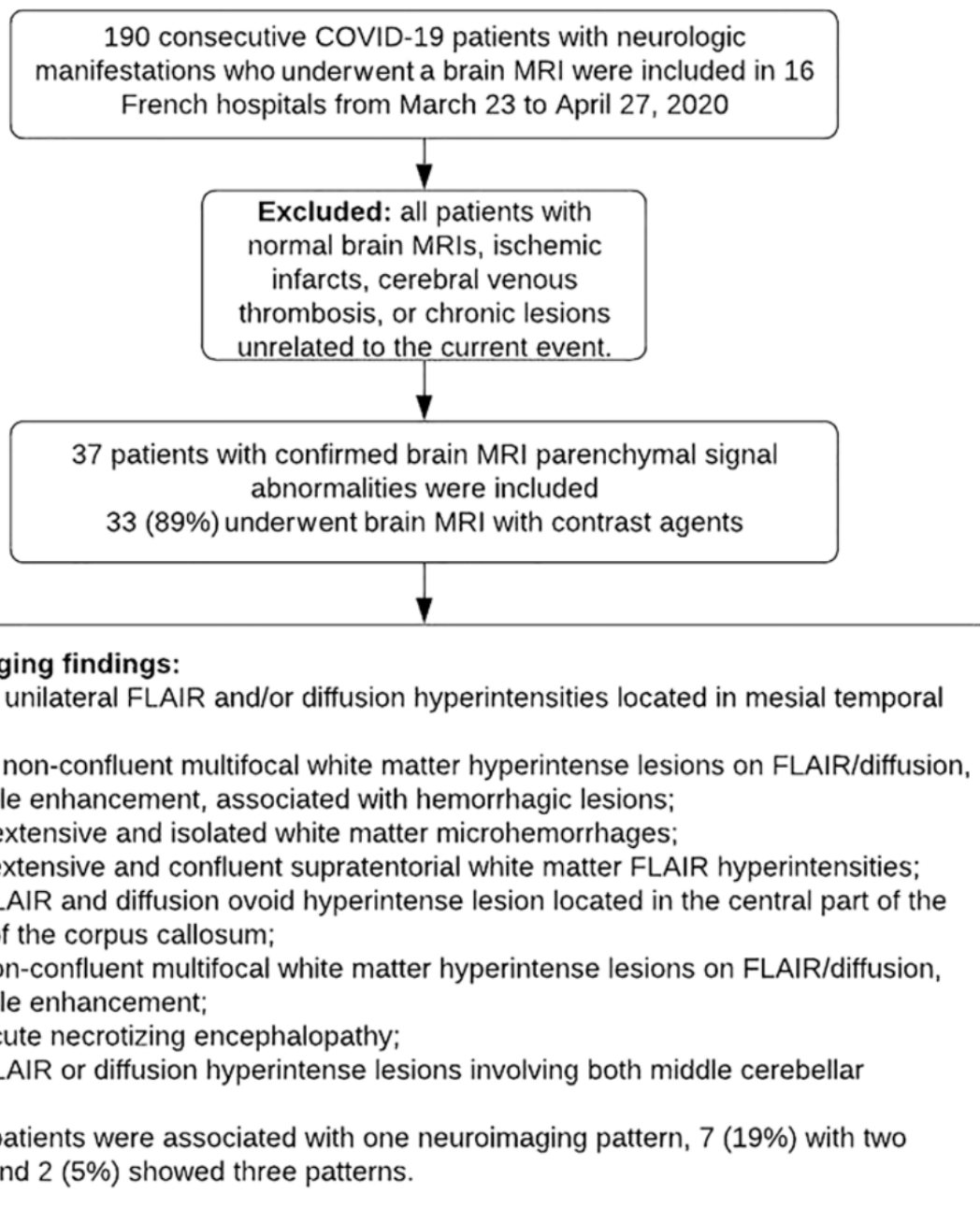
**Background:** Brain MRI parenchymal signal abnormalities have been associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

**Purpose:** To describe the neuroimaging findings (excluding ischemic infarcts) in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection.

**Materials and Methods:** This was a retrospective study of patients evaluated from March 23, 2020, to April 27, 2020, at 16 hospitals. Inclusion criteria were (a) positive nasopharyngeal or lower respiratory tract reverse transcriptase polymerase chain reaction assays, (b) severe COVID-19 infection defined as a requirement for hospitalization and oxygen therapy, (c) neurologic manifestations, and (d) abnormal brain MRI findings. Exclusion criteria were patients with missing or noncontributory data regarding brain MRI or brain MRI showing ischemic infarcts, cerebral venous thrombosis, or chronic lesions unrelated to the current event. Categorical data were compared using the Fisher exact test. Quantitative data were compared using the Student *t* test or Wilcoxon test.  $P < .05$  represented a significant difference.

**Results:** Thirty men (81%) and seven women (19%) met the inclusion criteria, with a mean age of 61 years  $\pm$  12 (standard deviation) (age range, 8–78 years). The most common neurologic manifestations were alteration of consciousness (27 of 37, 73%), abnormal wakefulness when sedation was stopped (15 of 37, 41%), confusion (12 of 37, 32%), and agitation (seven of 37, 19%). The most frequent MRI findings were signal abnormalities located in the medial temporal lobe in 16 of 37 patients (43%; 95% confidence interval [CI]: 27%, 59%), nonconfluent multifocal white matter hyperintense lesions seen with fluid-attenuated inversion recovery and diffusion-weighted sequences with variable enhancement, with associated hemorrhagic lesions in 11 of 37 patients (30%; 95% CI: 15%, 45%), and extensive and isolated white matter microhemorrhages in nine of 37 patients (24%; 95% CI: 10%, 38%). A majority of patients (20 of 37, 54%) had intracerebral hemorrhagic lesions with a more severe clinical presentation and a higher admission rate in intensive care units (20 of 20 patients [100%] vs 12 of 17 patients without hemorrhage [71%],  $P = .01$ ) and development of the acute respiratory distress syndrome (20 of 20 patients [100%] vs 11 of 17 patients [65%],  $P = .005$ ). Only one patient had SARS-CoV-2 RNA in the cerebrospinal fluid.

**Conclusion:** Patients with severe coronavirus disease 2019 and without ischemic infarcts had a wide range of neurologic manifestations that were associated with abnormal brain MRI scans. Eight distinctive neuroradiologic patterns were described.



### 【背景】

SARS-CoV-2は、神経に浸潤する能力があり、神経細胞やグリアで増殖、あるいは宿主の免疫応答を介した2つの機序で神経を障害するかもしれない。コロナウイルスによる急性脳症候群は過去20年で数例だが、COVID-19ではより多く報告されている。

脳梗塞を除く重症COVID-19感染症の神経画像を調べた。

### 【方法】

フランス神経画像学会に主導された16病院での後方視的観察研究である。

包含基準：

- ・ COVID-19に合致した症状があり、RT-PCRでSARS-CoV-2が検出されている
- ・ 入院、酸素療法が必要な重症COVID-19
- ・ 神経症状がある
- ・ 脳MRIで急性または亜急性の所見がある

除外基準

- ・ アーチファクトや必要なシーケンスが足りないなど、情報が得られない
- ・ 脳梗塞、脳静脈血栓症、今回のイベントに関係ない慢性病変

### 【結果】

COVID-19で神経症状のありMRIが撮像された連続190症例のうち、最終的に37症例がこの研究に組み入れられた (Figure 1)。

画像所見を左記の8つのグループに分類すると、37名中28名 (76%) がそのうち1つに該当し、7名 (19%) が2つに該当し、2名 (5%) が3つに該当した。

多かったのが、

①Unilateral FLAIR and/or diffusion hyperintensities located in mesial temporal; 片側側頭葉内側異常信号 (Figure 2): 43%

②non-confluent multifocal white matter hyperintense lesions on FLAIR/diffusion, with variable enhancement, associated with hemorrhagic lesions; 出血性病変を伴い可変的な造影効果のある非癒合性多巣性白質異常信号 (Figure 3): 30%

③extensive and isolated white matter microhemorrhages; 広範かつ孤立した白質微小出血 (Figure 4): 24%

であった。

**Figure 1:** Flowchart shows patient inclusion and exclusion criteria. COVID-19 = coronavirus disease 2019, FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery.



Table 1: Epidemiologic Profile and Clinical Characteristics

Demographic and Clinical Parameters	All Patients ( <i>n</i> = 37)	Nonhemorrhagic Forms ( <i>n</i> = 17)	Hemorrhagic Forms ( <i>n</i> = 20)	<i>P</i> Value
Sex				.41
Male	30 (81)	15 (88)	15 (75)	
Female	7 (19)	2 (12)	5 (25)	
Age (y)*	61 (8–78)	58 (8–73)	64 (51–78)	.11
Time from onset of symptoms <sup>†</sup> to first hospital admission (d)* mean/median/range	7 (0–30) [7]	7 (0–15) [7]	8 (3–30) [7]	.71
Time from onset of symptoms to brain MRI (d), mean/median/range <sup>†</sup>	27 (1–46) [27]	19 (1–32) [21]	33 (21–46) [33]	<.001
Oxygen therapy	36 (97)	16 (94)	20 (100)	.45
Acute respiratory distress syndrome	31 (84)	11 (65)	20 (100)	.005
Admitted in intensive care units	32 (87)	12 (71)	20 (100)	.01
Death of the patient	5 (14)	1 (6)	4 (20)	.34
Medical history				
History of stroke	7 (19)	1 (6)	6 (30)	.09
History of seizures	1 (3)	1 (6)	0	.45
Another neurologic history	8 (22)	5 (29)	3 (15)	.42
Neurologic manifestations				
Headaches	4 (11)	3 (18)	1 (5)	.31
Seizures	5 (14)	2 (12)	3 (15)	<.99
Clinical signs of corticospinal tract involvement	4 (11)	1 (6)	3 (15)	.6
Disturbance of consciousness	27 (73)	10 (59)	17 (85)	.13
Confusion	12 (32)	8 (47)	4 (20)	.15
Agitation	7 (19)	5 (29)	2 (10)	.21
Abnormal wakefulness in intensive care units	15 (41)	2 (12)	13 (65)	.002

Note.—Unless otherwise indicated, data are numbers of patients, and data in parentheses are percentages.

\* Data are means, with ranges in parentheses and medians in brackets.

<sup>†</sup> Most often respiratory.

患者37名の臨床情報 (table 1) :

平均年齢は61±12歳、男性30名、女性7名だった (Table 1)。32名 (87%) がICUに入室していた。

最も多かった神経症状は意識障害 (27/37, 73%)、鎮静後の覚醒不良 (15/37, 41%) 混迷 (12/37, 32%) 易興奮性 (7/37, 19%) だった。

脳出血患者の方が、ICU入室、ARDS、鎮静後の覚醒不良が多い傾向があった。

26名の脳波所見は、正常2名 (8%)、鎮静中 6名 (23%)、非特異的 10名 (39%)、脳症 7名 (27%)、seizure 1名。

研究終了時点での死亡率は14%だった。

Table 2: Laboratory Findings				
Laboratory Finding	All Patients ( <i>n</i> = 37)	Nonhemorrhagic Forms ( <i>n</i> = 17)	Hemorrhagic Forms ( <i>n</i> = 20)	<i>P</i> Value
White blood cell count (×10 <sup>9</sup> /L) ( <i>n</i> = 36)	11.8 (8.2–15)	10.4 (7.6–13.7)	13.4 (10–19.2)	.03
Lymphocyte count (×10 <sup>9</sup> /L) ( <i>n</i> = 36)	1.09 (0.65–1.5)	1.22 (0.52–1.47)	1.06 (0.79–1.5)	.8
Hemoglobin level (g/L) ( <i>n</i> = 36)	97 (87–115)	110 (104–123)	87 (82–97)	<.001
Platelet count (×10 <sup>9</sup> /L) ( <i>n</i> = 36)	292 (194–342)	294 (146–324)	284 (205–408)	.65
C-reactive protein level (mg/L) ( <i>n</i> = 32)	58.5 (22.8–155)	73 (18–172)	44 (23–139)	.85
Ferritin level (μg/L) ( <i>n</i> = 24)	1289 (777–2124)	1364 (618–1957)	1289 (973–3941)	.26
Alanine aminotransferase level (IU/L) ( <i>n</i> = 34)	75 (42–119)	70 (45–102)	89 (31–123)	.55
Aspartate aminotransferase level (U/L) ( <i>n</i> = 34)	48 (33–69)	55 (34–68)	40 (30–72)	.49
Urea level (mmol/L) ( <i>n</i> = 35)	13 (6.5–22)	7 (5.5–12)	18 (12–28)	.026
Creatinine level (μmol/L) ( <i>n</i> = 35)	112 (62–221)	68 (59–101)	165 (100–247)	.09
Prothrombin time (sec) ( <i>n</i> = 30)	14 (13–15)	14 (13–15)	14 (13–15)	.5
Fibrinogen (g/L) ( <i>n</i> = 32)	6.9 (5.5–8.4)	8.2 (7–9.3)	6.4 (5.2–8)	.06
D-dimer level (mg/L) ( <i>n</i> = 28)	2.9 (1.5–3.9)	1.7 (0.7–3.5)	3.4 (2.3–4)	.08
Immunologic tests data are <i>n</i> / <i>N</i> (%)				
Lupus anticoagulant ( <i>n</i> = 19)	15/19 (79)	5/6 (83)	10/13 (77)	<.99
Other antiphospholipid antibody ( <i>n</i> = 8)	4/8 (50)	2/3 (67)	2/5 (40)	<.99
Antinuclear antibody ( <i>n</i> = 11)	5/11 (46)	1/2 (50)	4/9 (44)	<.99

Note.—Unless otherwise indicated, data are medians and data in parentheses are the interquartile range. *N* is the total number of patients with available data, and *n* is the number of patients with positive findings. *P* < .05 indicates a significant difference.

\* Data are numbers of patients, and data in parentheses are percentages.

Table 3: Cerebrospinal Fluid Analysis				
CSF Analysis	All Patients	Nonhemorrhagic Forms	Hemorrhagic Forms	<i>P</i> Values
Markers of inflammation ( <i>n</i> = 31)	21/31 (68)	10/16 (63)	11/15 (73)	.7
High white blood cell count ( <i>n</i> = 31)	14/31 (45)	8/16 (50)	6/15 (40)	.72
Low glycorrachia ( <i>n</i> = 31)	0	...	...	...
High proteinorachia ( <i>n</i> = 31)	11/31 (36)	6/16 (38)	5/15 (33)	<.99
Elevated IgG level ( <i>n</i> = 16)	7/16 (44)	3/6 (50)	4/10 (40)	<.99
Presence of oligoclonal IgG bands with the same pattern in serum ( <i>n</i> = 13)	6/13 (46)	1/4 (25)	5/9 (56)	.55
Positive RT-PCR SARS-CoV-2 ( <i>n</i> = 28)	1/28 (4)	1/14 (7)	0/14 (0)	<.99
High interleukin-6 level ( <i>n</i> = 6)	2/6 (33)	0/1 (0)	2/5 (40)	<.99
High interleukin-10 level ( <i>n</i> = 6)	1/6 (17)	1/1 (100)	0/5 (0)	.16

Note.—Unless otherwise indicated, data are numbers of patients and data in parentheses are percentages. *N* is the total number of patients with available data, and *n* is the number of patients with positive findings. CSF = cerebrospinal fluid, IgG = immunoglobulin G, IQR = interquartile range, RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction, SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus disease 2.

採血所見 (table 2)：

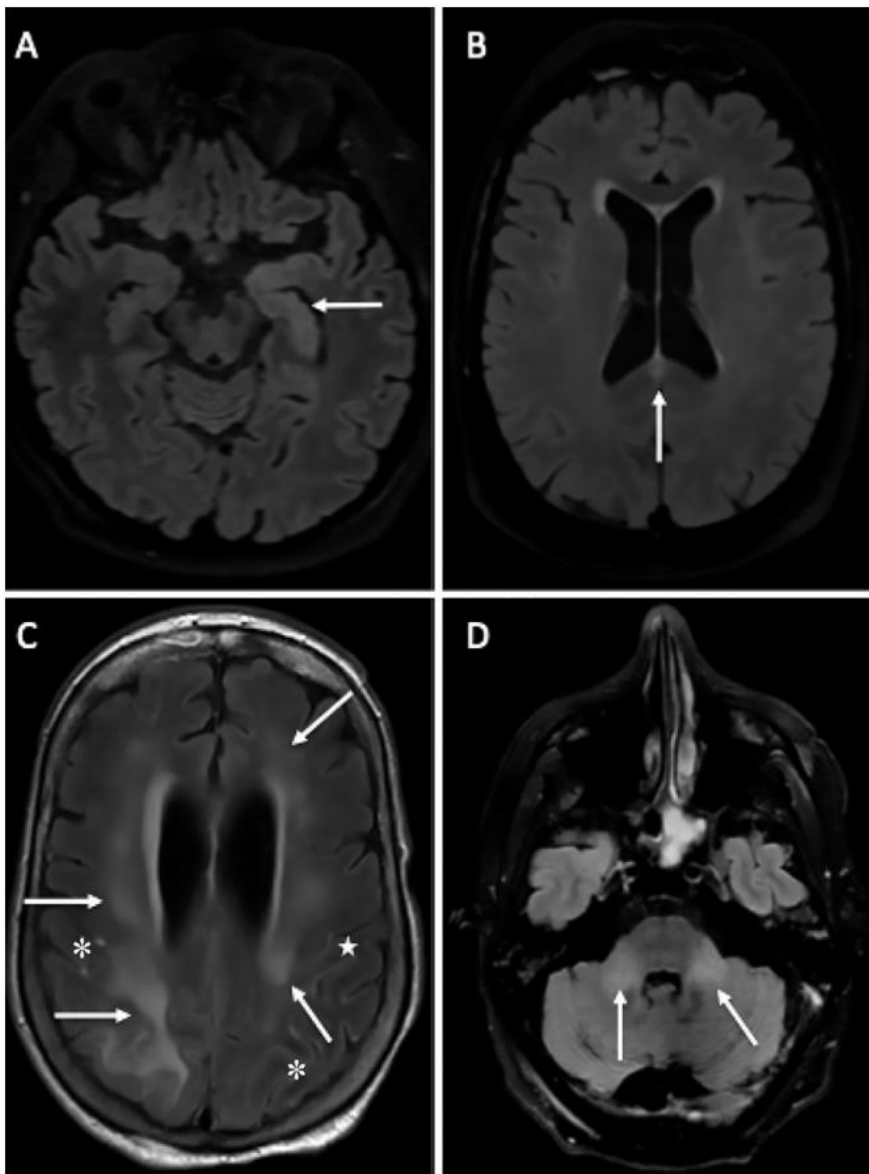
白血球増多、リンパ球減少、貧血がみられた。CRP、フェリチン、AST、ALT、尿素、クレアチニン、フィブリノゲン、D-dimerが上昇していた。

19名中15名 (79%) はLACが陽性だった。

白血球増多、貧血、腎障害は出血性脳病変を有する患者に多い傾向があった。

髄液所見 (table 3)：

31名中21名 (68%) の髄液で、炎症を示唆する所見を認めた。1名は髄液RT-PCRでSARS-CoV-2が陽性だった。6名中2名で髄液IL-6が上昇していた。



**Figure 2:** Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images in four different patients with coronavirus disease 2019. A, A 58-year-old man with impaired consciousness has FLAIR hyperintensities (arrow) in the left medial temporal lobe. B, A 66-year-old man with impaired consciousness has a FLAIR ovoid hyperintense lesion (arrow) in the central part of the splenium of the corpus callosum. C, A 71-year-old woman with abnormal wakefulness after sedation has extensive and confluent supratentorial white matter FLAIR hyperintensities (arrows) in association with leptomeningeal enhancement (\*). D, A 61-year-old man with confusion has hyperintense lesions (arrows) involving both middle cerebellar peduncles.

図2: COVID-19患者のFLAIR画像 (axial)

A: 意識障害のある58歳男性。FLAIRで左側頭葉内側に高信号

B: 意識障害のある66歳男性。FLAIRで脳梁膨大部に卵円形高信号

C: 鎮静後の覚醒不良の71歳女性。広範で融合したテント上白質FLAIR高信号に髄膜造影効果を伴う (\*)

D: 混迷の61歳男性。中小脳脚にFLAIR高信号

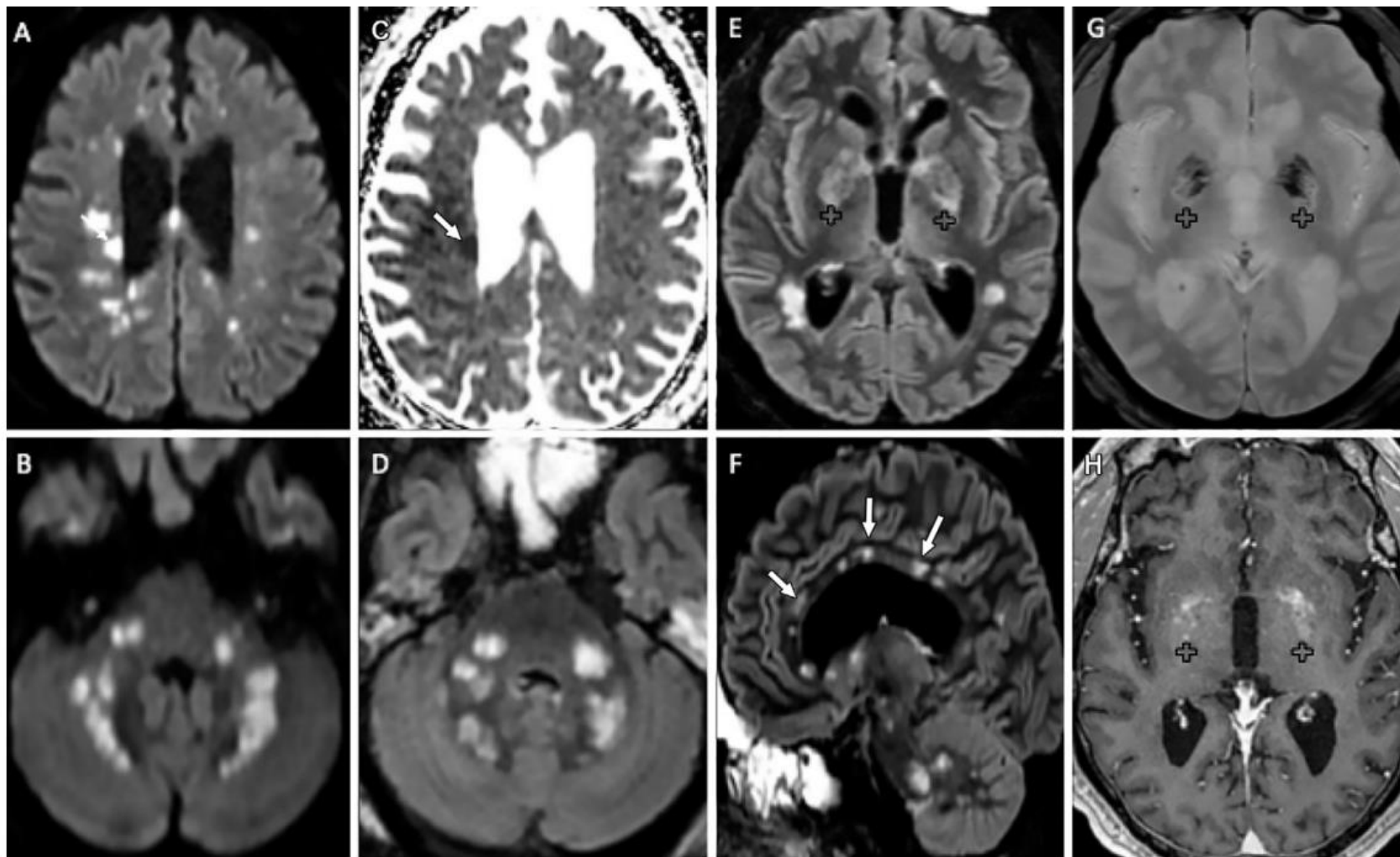


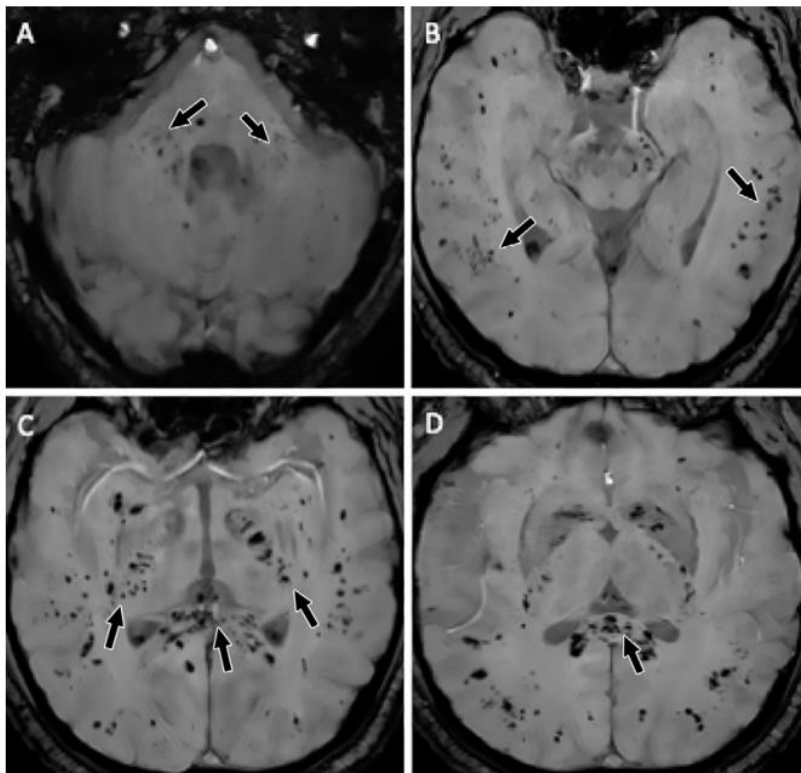
図3:  
鎮静後の覚醒不良の65歳男性。  
可変的な造影効果と出血性病変を伴った  
非癒合性多巣性白質異常信号

A, B: 拡散強調像 (axial)  
C: ADC map  
E: FLAIR (axial)  
F: FLAIR (sagittal)  
G: SWI (axial)  
H: 造影T1WI

- ・脳梁を含む、白質に多発する結節性の  
拡散強調像/FLAIR高信号 (F)
- ・細胞性浮腫に対応したADC低下 (A, C 矢印)
- ・他の病変はレンズ核 (+) に隣接した  
出血性変化 (G) と造影効果 (H)

**Figure 3:** Images in a 65-year-old man with abnormal wakefulness after sedation. Nonconfluent multifocal white matter hyperintense lesions on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion, with variable enhancement, and hemorrhagic lesions. A, B, Axial diffusion-weighted images; C, apparent diffusion coefficient (ADC) map; D, E, axial FLAIR images; F, sagittal FLAIR image; G, axial susceptibility-weighted image; and H, contrast-enhanced T1-weighted MRI scan. Multiple nodular hyperintense diffusion and FLAIR lesions localized in the white matter including the corpus callosum. Some (arrows) are associated with reduced ADC corresponding to C, cytotoxic edema. E, G, H, Other lesions are located next to the lenticular nucleus (+), with G, hemorrhagic changes, and enhancement after contrast material administration.





**Figure 4:** Axial susceptibility-weighted images in a 57-year-old man with abnormal wakefulness after sedation show extensive and isolated white matter microhemorrhages mainly affecting the, A, cerebellar peduncles, B, subcortical white matter, C, internal capsule, and D, corpus callosum.

図4:  
鎮静後の覚醒不良の57歳男性のSWI

広範かつ孤発性の白質微小出血があり、  
主に中小脳脚 (A)、皮質下白質 (B)、内包 (C)、脳梁 (D) を侵していた。

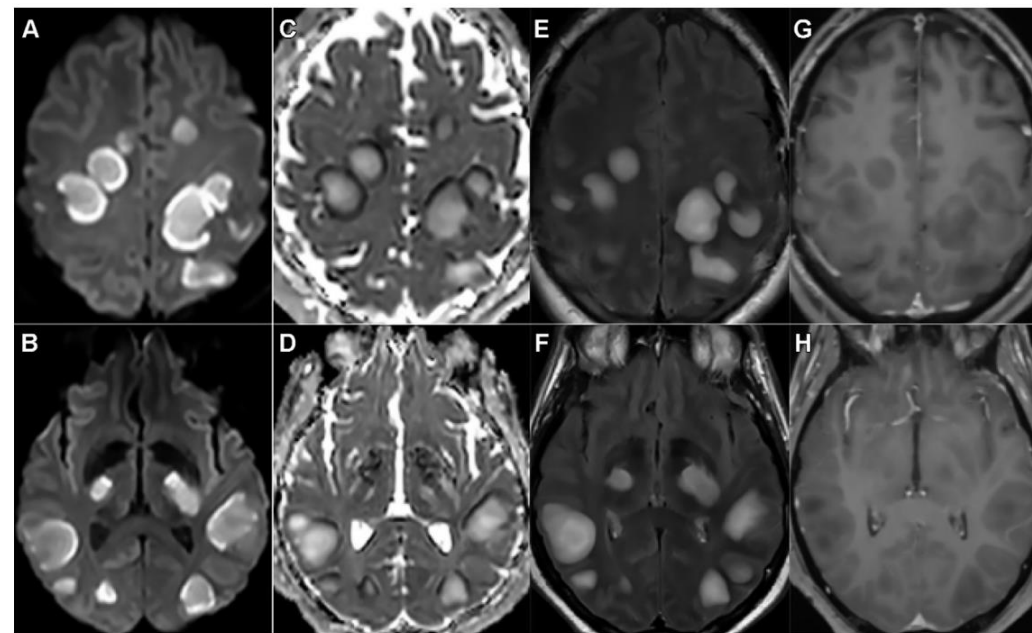
図5:  
鎮静後の覚醒不良の54歳男性。

FLAIR及び拡散強調像で非癒合性多巣性白質異常信号。  
A, B: 拡散強調像 (axial)  
C, D: ADC  
E, F: 造影FLAIR  
G, H: 造影T1WI

隣接する組織への mass effectを伴った、  
拡散強調像/FLAIR高信号の多発性結節性皮質下・皮質脊髓路病変。

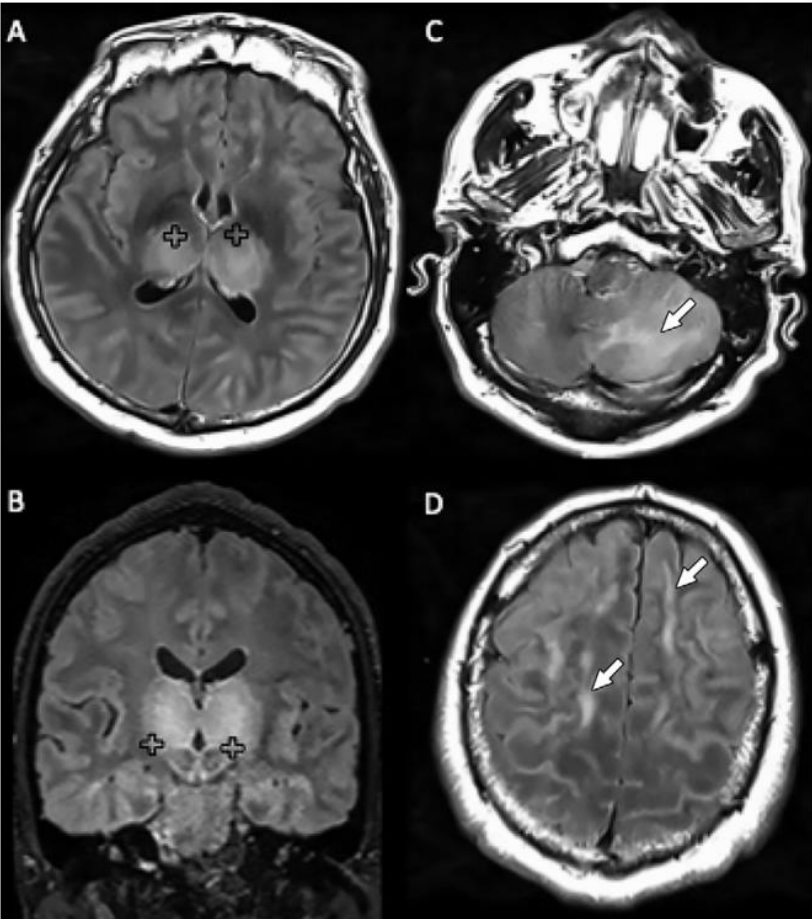
病変は血管性浮腫に相当するADCが上昇した中心と、  
細胞傷害性浮腫に相当するADCが低下した周辺部を示す (C, D)。

造影剤を投与後、小範囲にごく軽度の造影効果が検出された (G, H)。



**Figure 5:** Images in a 54-year-old man with abnormal wakefulness after sedation. Nonconfluent multifocal white matter hyperintense lesions on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion-weighted images, with variable enhancement. A, B, Axial diffusion, C, D, apparent diffusion coefficient (ADC) map, E, F, axial contrast-enhanced FLAIR, and G, H, contrast-enhanced T1-weighted MRI scans. Multiple nodular hyperintense diffusion and FLAIR subcortical and corticospinal tracts lesions, with very mild mass effect on adjacent structures. C, D, The lesions present a center with an elevation of ADC corresponding to vasogenic edema and a peripheral ring of reduced ADC corresponding to cytotoxic edema. After contrast material administration, G, H, small areas of very mild enhancement are detected.





**Figure 6:** Images in a 51-year-old man with impaired consciousness and acute necrotizing encephalopathy. A, C, D, Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), and, B, coronal FLAIR images show bilateral FLAIR hyperintensity (+) in, A, B, both thalami associated with involvement of the, C, cerebellar, and, D, cerebral white matter (arrows).

図6:  
意識障害と急性壊死性脳症の51歳男性。

A, C, D: FLAIR (axial)  
B: FLAIR (coronal)

小脳 (C), 大脳白質病変 (矢印 (D)) を伴った、  
両側視床のFLAIR高信号 (+, (A, B))。

【考察】

出血は頻度が高く、呼吸、神経、生物学的な悪化と関連があるので、  
検出することは臨床的に重要である。  
SARS-CoV-2との直接的な関連はよくわからないが、1例では髄液からウイルスが検出された。

片側の側頭葉内側のFLAIRないし拡散強調像高信号の頻度が高く、COVID-19で過去に1例の報告がある。  
これは感染性脳炎 (HSV, HHV6, EBV) でよく観察され、自己免疫性辺縁系脳炎にも関連がある。

可変的な造影効果のある非癒合性多巣性白質異常信号は、出血性病変と関連があり、COVID-19患者で  
過去にまれながら報告がある。これはADEMや急性出血性脳炎などの炎症性脱髄性疾患で見られることがある。  
傍感染性や免疫学的な機序の推測がなされている。

広範かつ孤立した白質微小出血パターンは、最近7名の重篤COVID-19患者や、それ以前の神経病理学的研究で  
記載されている。似たパターンが、播種性血管内凝固症候群 (DIC) の1例で報告された。  
しかし、今回のコホートでは、DICはなかった。  
Radmaneshらは低酸素や小血管の血管炎を推測している。

広範で融合したテント上白質FLAIR高信号は過去に報告がある。  
詳細は不明だが、ウイルス性脳炎 (髄液所見からは支持されない)、感染後脱髄性疾患の可能性がある。  
ARDSでICU入室中の患者なので、遅発性低酸素性白質脳症、代謝性ないし中毒性脳症、PRESなど、  
もっと一般的な機序かもしれない。

# Teaching NeuroImages: SARS-CoV-2–Related Encephalitis

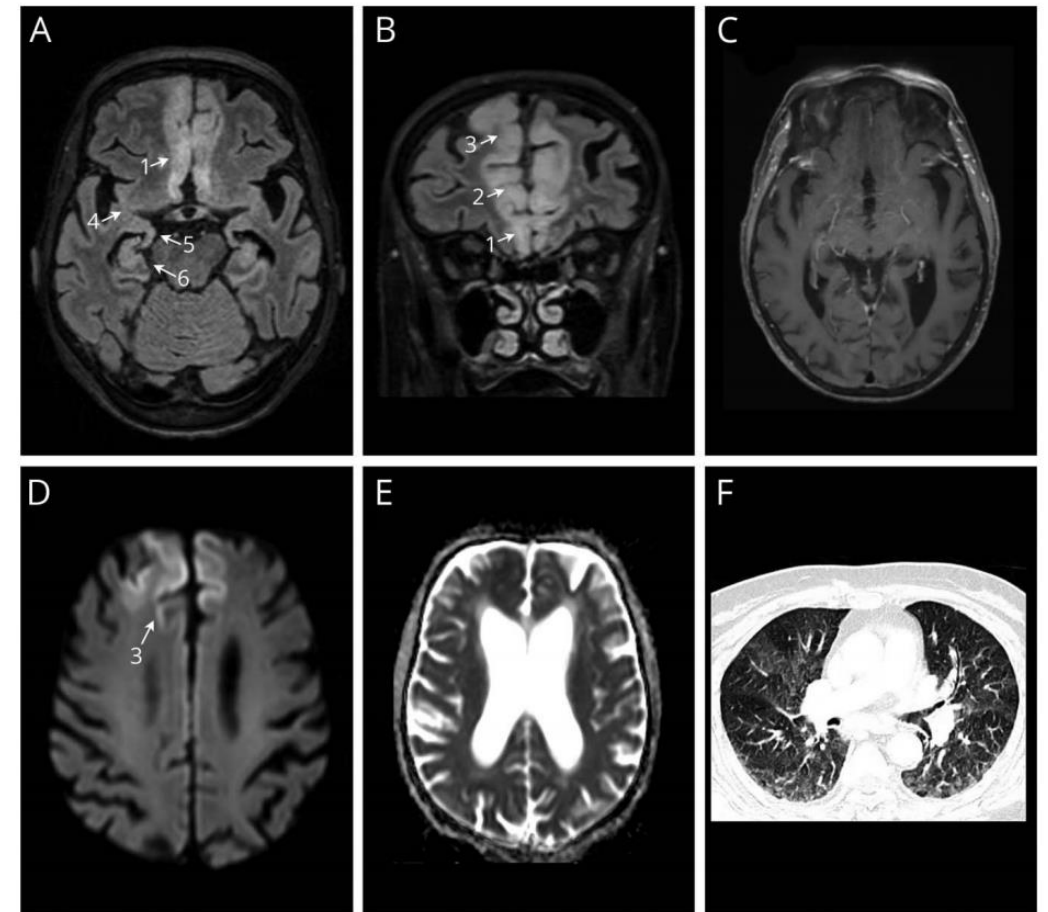
## MRI Pattern of Olfactory Tract Involvement

Olivier Casez, MD, Gauthier Willaume, Sylvie Grand, MD, Benjamin Nemoz, MD, Julien Lupo, MD, PhD, Philippe Kahane, MD, PhD, and Jean-Paul Brion, MD

*Neurology*® 2021;96:e645-e646. doi:10.1212/WNL.0000000000011150

96歳女性。全般化したてんかん発作と発熱に続いて左麻痺をきたした。入院2日前、嗅覚障害と味覚障害があった。呼吸器症状はなかった。鼻咽頭のSARS-CoV-2PCRは陰性だったが、胸部CTではすりガラス陰影があり、SARS-CoV-2感染が示唆された。髄液では細胞数 8 /mm<sup>3</sup> (多形核白血球 75%)、SARS-CoV-2 PCR陰性だった。脳MRIでは、嗅索がT2WI、拡散強調像で高信号だった (図)。10日後にSARS-CoV-2が血清学的に陽性となり、SARS-CoV-2関連脳炎が示唆された。

**Figure** Neuroimaging of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)–Related Encephalitis



Fluid-attenuated inversion recovery sequences (A, B) demonstrated bilateral cortical hyperintensity involving predominantly the rectus gyrus (1) overlying the olfactory tract and olfactory bulb, the anterior cingulate gyrus (2), polar part of the first frontal gyrus (3), and slight involvement of the piriform cortex (4), amygdala (5), and anterior hippocampus (6). No contrast enhancement was observed on postgadolinium T1 sequences (C). Restricted diffusion was noted in the frontal gyrus (D: diffusion-weighted imaging; E: apparent diffusion coefficient). Chest CT showed areas of ground-glass opacity in both lungs, predominantly in the middle lobe (F).

# Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19

N ENGL J MED 384;5 NEJM.ORG FEBRUARY 4, 2021

COVID-19患者に死後高解像度脳MRI (MR顕微鏡) (年齢中央値 50歳) と、嗅球と脳幹の微小血管変化を対象とした組織病理学的評価を行った。

13名の患者に 11.7テスラのMRIを用いて解像度は嗅球 25  $\mu$ m、脳 100  $\mu$ mで評価した。  
10名で脳に異常があった。異常のあった脳で多重蛍光画像 (5名)、発色性免疫染色 (10名) を評価した。従来法での病理組織学的評価を18名の脳でおこなった。  
14名には糖尿病や高血圧症などの慢性疾患があり、11名は予期せぬ突然死だった。  
16名は病歴が利用可能で、幻覚1名、5名は軽度の呼吸器症状、4名はARDS、2名は肺塞栓症があり、3名は症状不明だった。

MR顕微鏡では9名で点状高信号があり、微小血管損傷やフィブリノゲン漏出を示した。これらは蛍光イメージを用いた組織病理学的所見に合致していた。

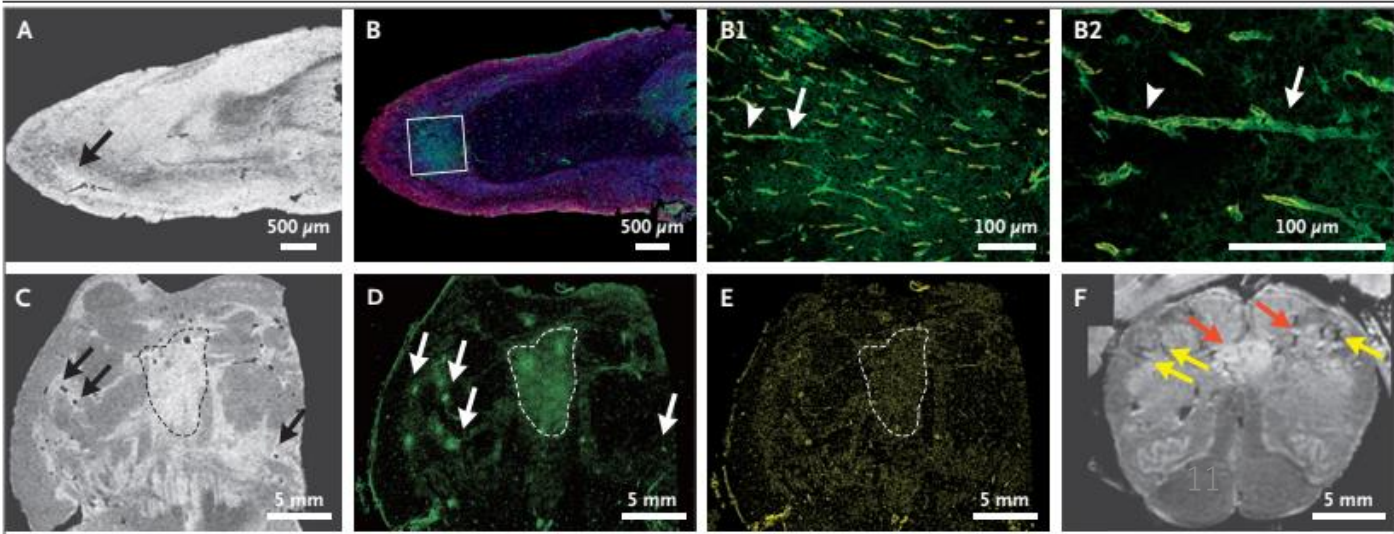
Panel A: 嗅球のMR顕微鏡。矢印は高信号域を示す。  
Panel B: 多重蛍光画像で、フィブリノゲン漏出を示している  
(Box内フィブリノゲンは緑、IV型コラーゲンは黄色、核は青で示している)。

この部位では、5名へのIV型コラーゲンの免疫染色が示すように、内皮細胞の基底膜が菲薄化していた。  
Panel B1: 脳実質におけるフィブリノゲンのびまん性漏出 (Panel B2にIV型コラーゲンの著明な血管染色の拡大図を示す)  
Panel B2: IV型コラーゲンの免疫染色。  
矢印は正常で、アローヘッドは脳実質へのフィブリノゲン漏出がある菲薄化した基底膜。

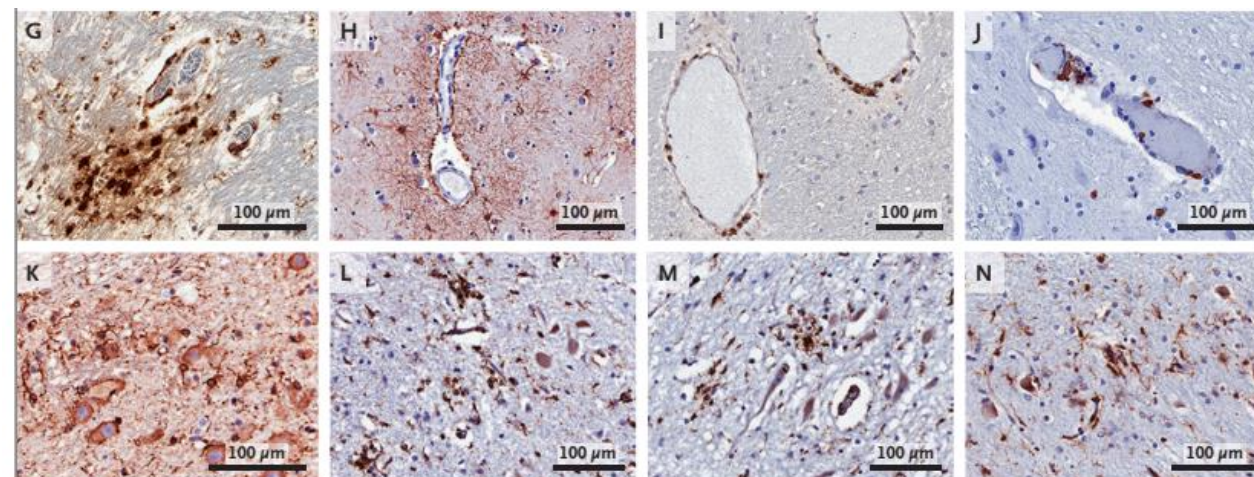
10名にみられた点状の高信号は、フィブリノゲン漏出に囲まれた充満した血管に対応していた。矢印と破線に囲まれた部位は血管漏出を示す。

Panel C: 橋のMR顕微鏡。  
Panel D: MR顕微鏡で血管漏出に対応した信号強度の増強。  
Panel E: IV型コラーゲンの免疫染色は、血管壁におけるフィブリノゲン漏出。  
Panel F: 延髄のMR顕微鏡。  
黄色矢印は線状の低信号 (微小出血)、赤矢印は線状の高信号。

(Panel A～E: 患者IA1, Panel F: 患者IA3)







**Figure 1. Pathological Studies of Microvascular Injury in the Brains of Patients Who Died from Covid-19.**

Panel A (magnetic resonance microscopy of the olfactory bulb) shows an area of hyperintense signal (arrow). Panel B shows the corresponding area on multiplex immunofluorescence imaging, which revealed a focal area of fibrinogen leakage (in the box, fibrinogen is shown in green, collagen IV is shown in yellow, and nuclei are shown in blue). Panel B1 shows diffuse leakage of fibrinogen in the parenchyma (an enlarged view showing marked blood vessel staining for collagen IV is shown in Panel B2). Panel B2 (collagen IV immunostaining) shows intact (arrowhead) and thinned (arrow) basal lamina with fibrinogen leakage into the parenchyma. Panel C shows magnetic resonance microscopy of the pons, and Panel D (fibrinogen staining) shows areas of increased signal intensity corresponding to the vascular leakage visible on magnetic resonance microscopy. The arrows and the area within the dashed lines in Panels C and D indicate the vascular leakage. Panels A through E represent imaging performed in Patient IA1. Panel E (collagen IV immunostaining) shows areas of fibrinogen leakage in blood vessels in Patient IA1. Panel F shows magnetic resonance microscopy of the medulla in Patient IA3. The yellow arrows indicate linear hypointense signals, and the red arrows indicate linear hyperintense signals. Panel G shows CD68+ perivascular macrophages in the pons in Patient NY6. Panel H shows perivascular astrocytosis in the basal ganglia in Patient NY5. Panel I shows perivascular CD3+ cells in the cerebellum in Patient IA1. Panel J shows intraluminal and perivascular CD8+ cells in the pons in Patient NY6. Panel K shows perineuronal IBA1 cells in the pons in Patient NY6. Panel L shows CD68+ cells in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve in Patient IA1. Panel M shows a solitary nucleus in the medulla and Panel N shows a pre-Bötzinger complex in Patient IA1. (Diaminobenzidine staining was used in Panels G through N.)

評価した検体では血管周囲の炎症はわずかにあったが、血管の閉塞はなかった。血管周囲の活性化ミクログリア、マクロファージ浸潤、肥胖型アストロサイトが13名にみられた。

Panel G: 橋における血管周囲のCD68+マクロファージ。

Panel H: 基底核における血管周囲のアストロサイト。

8名でCD3+, CD8+T細胞が傍血管腔や内皮細胞に隣接した管腔にみられ、血管障害に関与しているかもしれない。

Panel I: 小脳におけるCD3+マクロファージ。

Panel J: 橋における管腔周囲及び血管周囲のCD8+細胞。

5名で活性化ミクログリアが神経に隣接してみられ、嗅球、黒質、迷走神経背側核、呼吸リズムを生み出す延髄のpre-Bötzinger complexでの神経細胞貪食を示唆した。

Panel K: 橋における神経周囲IBA1細胞。

Panel L: 迷走神経背側核におけるCD68+細胞。

Panel M: 延髄孤束核。

Panel N: pre-Bötzinger complex。

(Panel G: 患者NY6, Panel H: 患者NY5, Panel I: IA1, Panel J: NY6,

Panel K: 患者NY6, Panel L~N: 患者IA1)

SARS-CoV-2は脳のどこからも検出されず、死後排出されたか、検出限界以下である可能性が考えられた。

臨床所見の情報が限られており、COVID-19の神経症状との関連において結論は出せなかった。

3本の論文を読んでみて・・・

梗塞以外に、頭部MRIで様々な異常がみられる。

機序として、感染性、傍感染性(免疫を介する)、あるいはそれらに関連した微小血管障害(血管炎も?)などの可能性が推測されるが、現時点で結論は出ない。