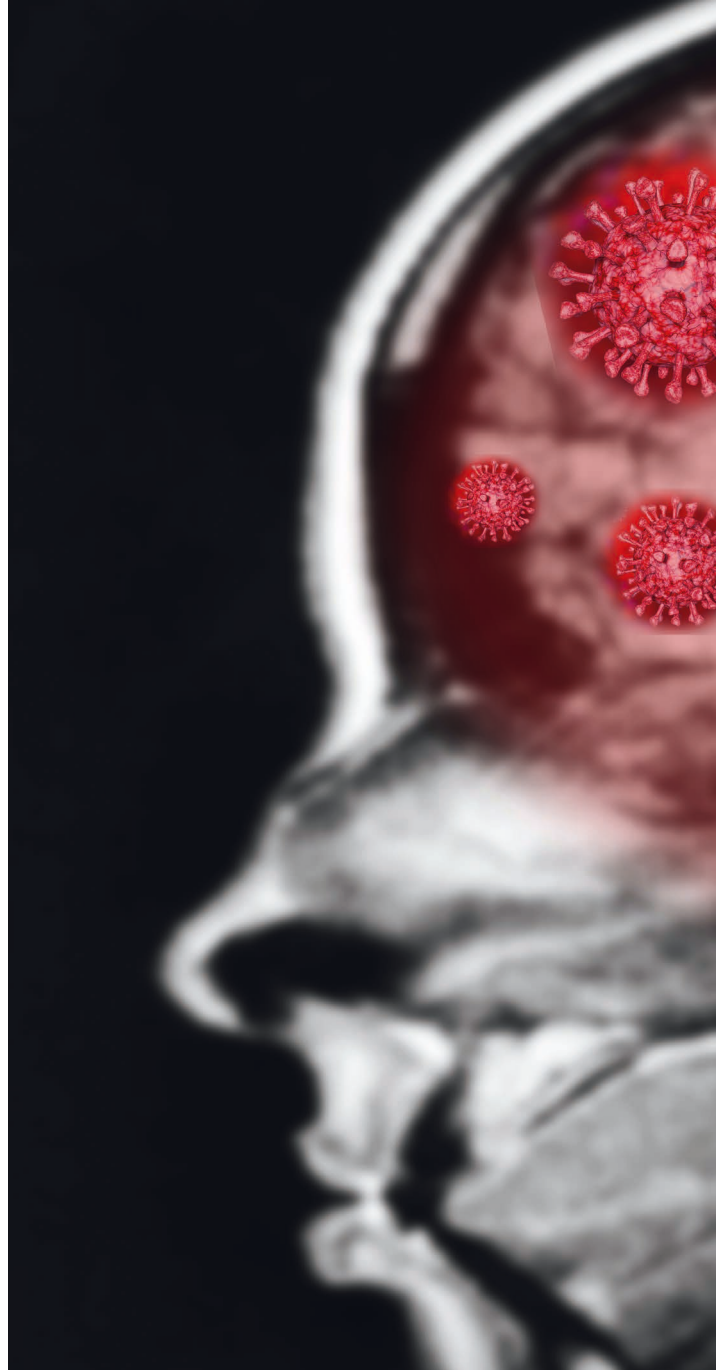


Under sommaren har en tilltagande ström av artiklar om neuroradiologiska fynd vid covid-19 (härefter benämnt covid) publicerats och ännu fler ogranskade förhandsmanuskript cirkulerar i ett svåröverskådligt flöde. Mycket av innehållet är fallrapporter och opportuna "short communications" men flera mellanstora studier har hunnit ut. Den här artikeln av **David Fällmar** syftar till att sammanfatta innehållet i några sådana rapporter som har neuroradiologiskt innehåll. Den är på inget sätt heltäckande, men artiklarnas likheter och skillnader är väl värda en stunds begrundan.

För oss på neuroradiologiska sektionen på Akademiska sjukhuset i Uppsala började det den första veckan i april. Pandemin började ta fart och våra vänner thoraxradiologerna hade bråda dagar med att kartlägga den nya sjukdomens iögonfallande fynd. Vi skojade lite om att det snart

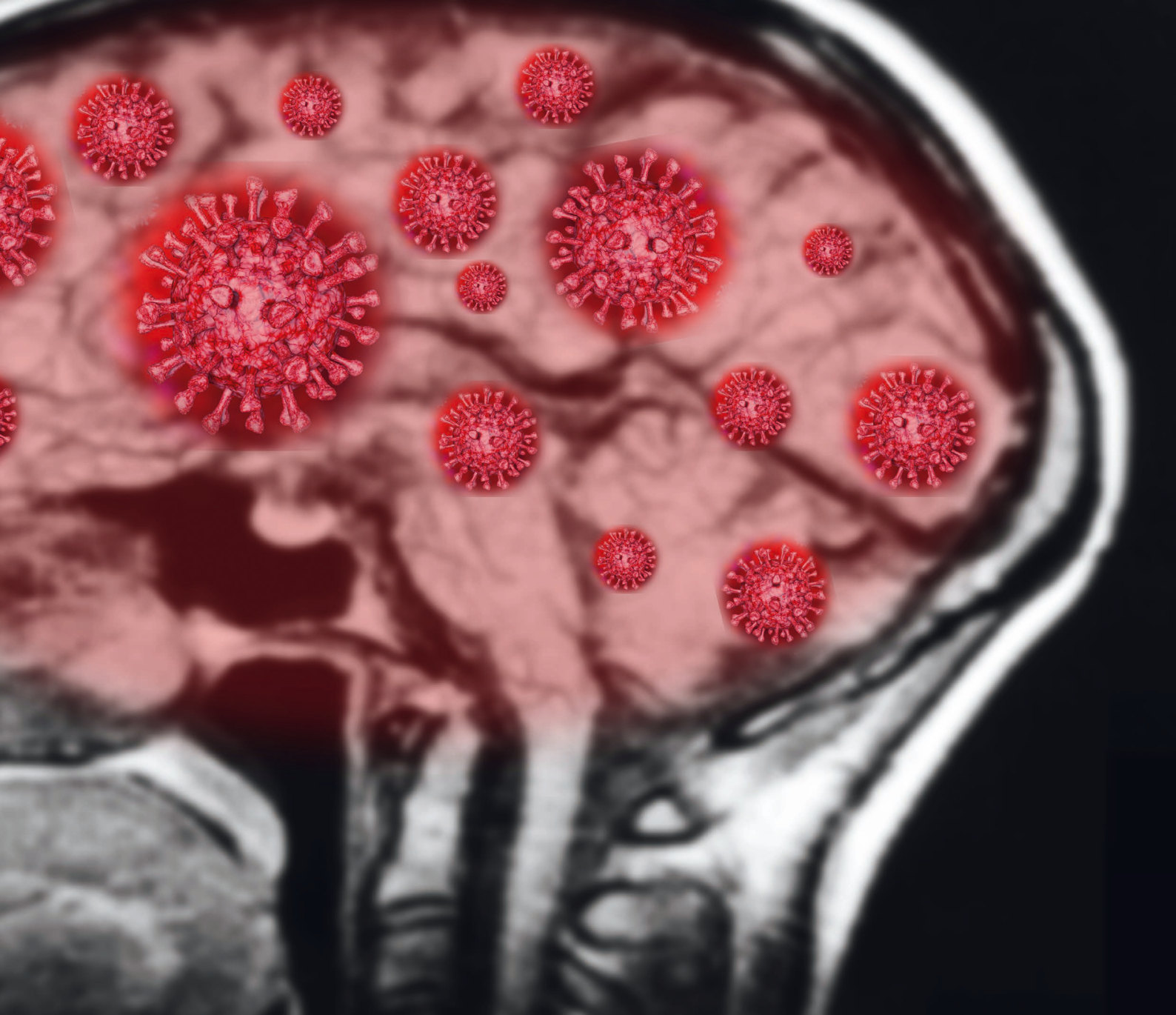


Neuroradiologiska

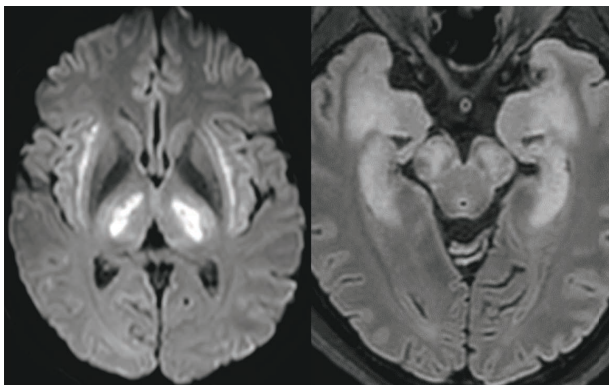
skulle börja komma remisser med frågeställning: "covid-encefalit". Den sista mars publicerade så Radiology en fallrapport med akut nekrotiserande encefalopati.¹ Ett par dygn senare fick jag syn på den via Facebook och under påskledigheten mailade jag länken till mina kollegor med en skämtsam förvarning om att den var på intågande – men fallen hade redan börjat komma. Det vanligaste scenariot skulle visa sig vara en intensivvårdad covid-patient som efter avslutad sedering inte återfick medvetandet i förväntad utsträckning. Många blanka DT hjärna och flera blanka MR hjärna passerade, några med enstaka små emboliska infarkter. Strax därefter kom det första rejäla fyndet, en patient som flyttades till Akademiska från ett mindre sjukhus och som hade tydliga tecken till akut nekrotiserande encefalopati – precis som i den första fallrapporten! Patienten var påtagligt medvetan-

desänkt initialt men förbättrades efter intensiv behandling, detta finns beskrivet i en separat fallrapport och i Figur 1.² Bara några dagar senare började andra patienter trilla in med tydliga fynd, såsom utbredda vitsubstansförändringar [Figur 2] och multipla mikroblödningar [Figur 3].³ Det kanske mest spektakulära fallet var dock en patient som insjuknade med psykiatriska symtom och akut katatoni, vilket vek prompt på behandling med steroider och plasmaferes och där autoimmunitet kunde påvisas (preprint: MEDRXIV-2020-160770v1-Cunningham). Dessa dramatiska fall var dock utblandade med andra patienter som antingen helt saknade patologiska fynd på MR hjärna, eller bara hade en handfull ospecifika vitsubstansförändringar.

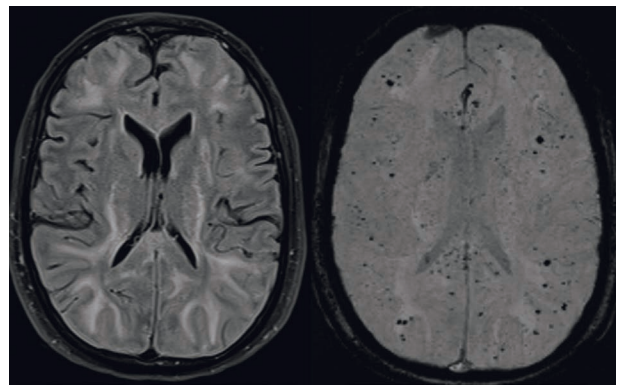
Under ledning av neurokirurgen Elham Rostami och neuroradiologerna Eva Kumlien och Johan Virhammar pågår data-



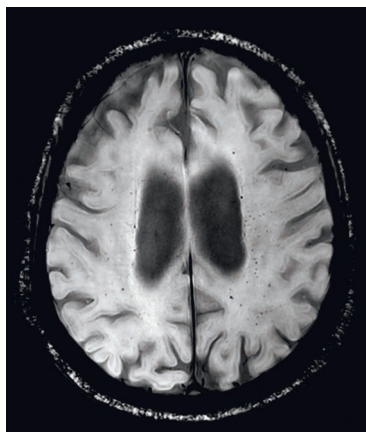
fynd vid covid-19



Figur 1. Diffusionsbild och FLAIR på patient med akut nekrotiserande encefalopati vid covid-19. Signalförändringar i capsula externa/clastrum, thalami, mediala temporallober och hjärnstam.



Figur 2. FLAIR och SWI-sekvens på en patient med ovanligt uttalade vitsubstansförändringar vid covid-19.



Figur 3. Multipla punktformiga fynd på SWI-sekvens vid intensivvårdad covid-19.

insamling till en prospektiv studie på Akademiska sjukhuset, och delmängder från detta beskrivs i manuskript som bland annat fokuserar på likvorfynd och critical illness-aspekter (ännu ej publicerade). I skrivande stund har hyfsat stora kohorter publicerats från Turkiet⁴, Frankrike^{5,6}, samt från Nya Karolinska i Solna⁷. Dessa beskrivs kortfattat nedan.

Helms, et al. En av de tidigaste publikationerna var Helms, et al, som redan den 4 juni fick med ett "letter to the editor" i New England Journal of Medicine. En viss Stephane Kremer står som andranamn. Kortfattat beskrevs 58 patienter varav drygt hälften hade neurologiska symtom. Tretton patienter hade genomgått MR, och ytterst kortfattat nämndes att fler än hälften av dessa hade leptomeningeala kontrastmedelsupptag och att samtliga undersökta hade nedsatt perfusion frontalt – vilket är anmärkningsvärt. Vid noggrann granskning kunde det utläsas att perfusionen undersöktes med ASL-metod (arterial spin labeling, utan kontrastmedel), och att detta inte utvärderats kvantitativt utan endast med visuell bedömning. ASL är en spännande metod, men den tyngs av artefakter och är svår att bedöma visuellt.⁸ Intressant men inte helt övertygande, kanske man kan säga.

Kandemirli, et al, är en retrospektiv studie som mellan 1 mars och 18 april samlade 235 intensivvårdade patienter från åtta olika sjukhus i Turkiet. Den namnkunnige neuroradiologen Naci Kocer är sistnamn. Femtio av patienterna hade neurologiska symtom och 27 av dessa genomgick MR hjärna. Av dessa 27 hade 12 patienter (44 procent) fynd som (eventuellt) kan relateras till covid-infektionen. Enstaka patienter hade vaskulära tillstånd såsom sinustrombos respektive territoriell infarkt. Det vanligaste fyndet var dock fokala kortikala signalförändringar med nedsatt diffusion, där det är oklart om fyndet ska tolkas som infarktekvivalent, direkt virusinfektion, eller sekundär inflammatorisk reaktion. Några patienter hade "mikroblödningar" som påvisades med blödningskänslig sekvens (susceptibility weighted imaging, SWI). Åtta av de 27 som undersöktes med MR fick gadolinium och av dessa åtta hade fem diskreta leptomeningeala kontrastmedelsupptag. Om detta är diffust kan det vara sekundärt till nyligen genomgången lumbalpunktion, men när det är fokalt (vilket visades i figur) kan det snarare tala för fokal infektion eller, ibland, autoimmuna tillstånd.

Kremer, et al, är en retrospektiv observationsstudie av patienter under mars och april från 16 franska sjukhus. 190 konsekutiva covid-patienter samlades. Efter exklusion av ovidkommande fynd fanns 37 patienter med MR-fynd. Av dessa gjordes LP på 31 och EEG på 26 (varav sju klassades som encefalopatiska och en hade epileptisk aktivitet). Likvoranalys visade inflammatoriska tecken hos 21 patienter (67 procent), exempelvis stegrade interleukin-6-värden (noggrann tabell i artikel). Endast en av patienterna hade positiv PCR för viruset i likvor (vilket stämmer med andra studier – att det endast i enstaka fall kan påvisas i likvor). Bland MR-fynden sågs ett flertal olika patologiska mönster inklusive en patient med akut nekrotiserande encefalopati; andra hade mikroblödningar eller djupa infarkter. Det vanligaste fyndet (43 procent) var dock diffusion- och FLAIR-förändringar i mediala temporalloben, som är det typiska fyndet vid limbisk encefalit (eller begynnande herpesencefalit). Dylikt har rapporterats hos enstaka patienter i andra studier men ingen annan har beskrivit en så stor andel patienter med detta fynd. I övrigt är deras flora av olika fynd och "patterns" (som beskrivs i deras Figur 1) väldigt lik vår kohort i Uppsala.

Chougar, et al, presenterar ytterligare en fransk retrospektiv observationsstudie, den här gången "blanc-de-blancs" – endast patienter från det ärorika sjukhuset La Salpêtrière (som var ett av sexton bidragande sjukhus i Kremer, et al; en författare är gemensam). Av 1.176 konsekutivt insamlade covid-patienter (till och med 7 maj) genomgick 73 MR hjärna, varav 43 bedömdes innehålla patologiska fynd. Lumbalpunktion redovisas för 39 patienter i en separat tabell, bland annat noterades lätt pleiocytos, lätt ökade interleukin-6 och enstaka patienter med oligoklonala band.

I likhet med andra studier sågs en brokig samling av olika "mönster" bland de neuroradiologiska fynden, vilket rymde några patienter vardera med infarkter, mikroblödningar och fynd som kan relateras till epileptiska anfall. Några av patienterna som intensivvårdades med eller utan ECMO hade betydligt fler "mikroblödningar", det vill säga punktformiga eller ovala signalbortfall på blödningskänslig (susceptibilitetskänslig) sekvens såsom SWI. Vi återkommer till detta fynd.

En sak som skiljer denna studie från andra är att endast cirka 5 procent hade multifokala vitsubstansförändringar respektive meningeala kontrastupptag. Detta är alltså färre än i andra studier och torde spegla ett annat patienturval med mindre sjuka patienter. Ännu mer intressant är att signalförändringar i mediala temporalloben, som var det vanligaste fyndet i Kremer, et al, inte nämns i denna artikel. Fokala kortikala förändringar, som var det vanligaste fyndet i Kandemirli, et al, var inte heller framträdande (eller har klassats som ischemiska infarkter).

Liksom i andra studier rapporterade Chougar om flera patienter (22 procent) som hade avvikelser på ASL-perfusion. Detta var dock inte kvantifierat eller noga redovisat och får nog fortfarande betraktas som lite osäkert. Artikeln beskriver även enstaka patienter som hade signalförändringar med nedsatt diffusion och kontrastupptag i globus pallidus. Detta skulle jag gärna veta mer om och autoimmuna reaktioner vid covid måste utredas vidare. Det har visats i minst två studier

(inklusive vår ovan nämnda fallrapport) att autoimmunitet i CNS är ett inslag hos vissa covid-patienter, vilket borde ge mer momentum åt detta viktiga forskningsfält.

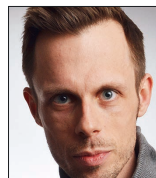
Klironomos, et al, är bidraget från våra kollegor i Stockholm och författarlistan inkluderar bland andra Tobias Granberg (sist), Anna Falk Delgado, Annika Kits, Åsa Aspelin, Håkan Almqvist och Amir Ahromazdae. Från mars till maj samlades 2.611 patienter – varav 185 gjorde hjärnabbildning – varav 43 var MR hjärna. Dessa eftergranskades systematiskt av inte mindre än 12 neuroradiologer (eller blivande dito). Särskilda MR-protokoll för undersökning av covid-patienter med eller utan kontrastmedel finns förtjänstfullt beskrivet i artikeln. Vissa patienter som undersöktes utan kontrastmedel fick sin perfusion undersökt med ASL-metod och nästan alla patienter som fick gadolinium fick sin perfusion undersökt med DSC-metod. På grund av försiktighet med kontrastmedel fick endast 20 patienter gadoliniuminjektion. 19 av dessa genomgick kvotbaserad analys av relativa perfusionsvärden utan patologiska fynd. Detta är i tydlig kontrast mot flera andra studier som med ASL-teknik och subjektiv bedömning rapporterar perfusionsnedsättningar frontalt. Mot bakgrund av detta valde författarna till den aktuella studien att inte redovisa ASL-resultaten ”due to the uncertainty in the interpretation”, vilket troligen var ett klokt beslut. Perfusion är ett komplext fenomen och de radiologiska metoderna har sina tydliga begränsningar. Ett antal av patienterna gjorde även MR-angiografier med TOF-teknik (utan kontrastmedel) där de enda rapporterade fynden var ateromatos hos de äldre.

I övrigt rapporteras olika patologiska fynd i frekvensform i noggranna tabeller. Bland fynden märks bland annat att 56 procent hade vitsubstansförändringar i olika konstellationer, 24 procent ischemiska förändringar, och 23 procent hade subaraknoidalblödningar. Av de 20 patienter som fick kontrastmedel hade 3 patienter patologiska upptag, bland annat leptomeningealt. Vidare rapporteras även höga frekvenser av signalökad olfaktorius, vätskespalter längs opticusnerverna och upptag i kärlväggar. Dessa tre sistnämnda fynd kan dock vara lite svårbedömda och subjektiva, och det finns i mitt tycke utrymme för en blindad studie med kontrollfall (eller att andra forskargrupper presenterar liknande fynd). Vätskespalter (prominenta subaraknoidalrum) längs opticusnerverna är för övrigt ett centralt fynd vid idiopatisk intrakraniell hypertension och skulle kunna tala för likvordynamikstörning även hos dessa patienter.

Det mest intressanta med artikeln är i mina ögon relaterat till att tre fjärdedelar av patienterna hade ”mikroblödningar” varav många i corpus callosum. Det som avses är alltså små välvägränsade signalbortfall på SWI-sekvens som är känslig för inhomogeniteter i magnetfält, vilket kan ses vid exempelvis blödningar, blödningsrester och förkalkningar. Anledningen till att det här genomgående är skrivet med citations-tecken lyfts i diskussionsdelen av den aktuella artikeln. Där poängteras att dylika fynd ofta slentrianmässigt beskrivs som just ”mikroblödningar” i radiologiska utlåtanden och radiologisk litteratur, men att det finns anledning att nyansera den bilden. Författarna framhåller att fynden i fråga, i synnerhet

när de är ovala i formen, istället kan representera mikrotromboser – vilket skulle vara mycket plausibelt baserat på vad vi annars vet om covid. Författarna lyfter att ordvalet kan spela stor roll för behandlarens attityd till antikoagulatив behandling och detta bör förstås undersökas vidare, gärna med fall där MR in vivo kan jämföras med fynd vid obduktion.

Sammanfattningsvis finns nu flera olika studier som tillsammans beskriver hundratals MR-hjärna på covid-patienter. Det finns en flora av olika fynd med flera olika återkommande mönster men också tydliga skillnader i fyndens frekvens mellan olika kohorter. Många patienter har vaskulära fynd med en blandning av blödningar, infarkter och eventuellt mikrotromboser. Andra har vitsubstansförändringar i varierande utsträckning från oansenliga till spektakulära. Ytterligare patienter har förändringar i mediala temporallobber eller basala ganglier respektive fokala patologiska kontrastmedelsupptag, och åtminstone några av patienterna har en autoimmun komponent. Det kommer utan tvekan att fortsätta komma en ström av artiklar, och bara från oss i Uppsala finns flera manuskript i pipeline. Sällan förut har väl medicinsk kunskap växt med en sådan hastighet och det är spännande men utmanande att ta del av detta i realtid.



DAVID FÄLLMAR

Neuroradiolog på Akademiska sjukhuset i Uppsala
david.fallmar@akademiska.se

1. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020:201187.
2. Virhammar J, Kumlien E, Fallmar D, et al. Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid. *Neurology* 2020.
3. Svedung Wettervik T, Kumlien Eva, Rostami E, et al. Intracranial Pressure Dynamics and Cerebral Vasomotor Reactivity in Coronavirus Disease 2019 Patient With Acute Encephalitis, *Critical Care Explorations*: August 2020 - Volume 2 - Issue 8 - p e0197. doi: 10.1097/CCE.0000000000000197
4. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology* 2020:201697.
5. Kremer S, Lersy F, de Seze J, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology* 2020:202222.
6. Chougar L, Shor N, Weiss N, et al. Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological Manifestations. *Radiology* 2020:202422.
7. Klironomos S, Tzortzakakis A, Kits A, et al. Nervous System Involvement in COVID-19: Results from a Retrospective Consecutive Neuroimaging Cohort. *Radiology* 2020:202791.
8. Fallmar D, Lilja J, Velickaite V, et al. Visual Assessment of Brain Perfusion MRI Scans in Dementia: A Pilot Study. *J Neuroimaging* 2016;26:324-330.