

## 【 総 説 】

# 一酸化炭素中毒による脳損傷をコンベンショナルMRIはどこまで評価できるのか

別府 高明

岩手医科大学脳神経外科・高気圧環境医学科

キーワード

拡散強調画像, 低酸素, 虚血脳, 脱髄

## 【Review】

**The clinical information provided by conventional magnetic resonance image for patients with carbon monoxide poisoning.**

Takaaki Beppu

Department of Neurosurgery, Division of Hyperbaric Medicine,

Iwate Medical University, Morioka, Japan.

keywords

diffusion-weighted image, hypoxia, ischemic brain, demyelination

## I. 緒言

一酸化炭素 (carbon monoxide, CO) 中毒は脳と筋肉に重大な損傷を与えることがある。とくに脳損傷はCO中毒症例の日常活動性を含めた予後に大きく影響することから、脳損傷を神経画像によって評価することは有用である。拡散強調画像(diffusion-weighted imaging, DWI)を含めたコンベンショナルMRIは、今日の救急臨床現場においては日常的に利用されている低侵襲神経画像である。臨床医がMRIによって欲しい情報としては、①MRI撮像時の脳損傷の有無や程度、②その後の臨床経過の推測や予後予測、③脳損傷部の病理学的変化の推測、であると思う。①に関して、コンベンショナルMRIのT2強調画像(T2WI)は撮像時の脳損傷の部位や範囲を鋭敏に描出し、その所見は撮像時の臨床状態とよく相関する。一方、②は現在においても大きな課題となっている。救命されたCO中毒症例のうち約70%は急性期に一過性の精神神経症状を認めるだけで慢性期に症状を残すことはないが、約20%の症例は急性期から慢性期まで増減はあっても何らかの症状が持続する。残る10%は、

急性期症状が改善したのち平均期間22日の清明期を経て遅発性神経精神症状(delayed neuropsychiatric sequelae, DNS. 間歇症状ともいう)が再燃する<sup>1-5)</sup>。上記3病型のどれに属することになるのか早期に予測することは重要であるが、現在でも明確な予後予測因子はなく<sup>6-8)</sup>、MRIを含めた神経画像による予測が期待されている。③の病理学的変化の推測は、重症度を評価する一定の尺度となる。CO中毒慢性期症状は、parkinsonism, dystonia, 運動障害, 高次脳機能障害, 無動性無言, 情緒障害, 人格変化など多彩である。異なる症状を持った症例間で脳損傷の程度を直接比較することはできない。これは、CO中毒に対する高気圧酸素治療による慢性期症状発生の予防や治療の効果を評価する際にも問題となるに違いない。DWIにより脳損傷部位の病理学的変化をある程度推測することも可能となってきている。MRIを用いた脳損傷の客観的・定量的評価がこれらの問題点を克服する手段となる可能性がある。

CO中毒に限らず中枢神経疾患に対する神経画像の応用は日進月歩で発展している。しかし、現時点で最

も汎用性のあるDWIを含めたコンベンショナルMRIが我々にどのような臨床情報を提供してくれるのか、その限界はなにかを明確にすることは重要と考える。本稿では、CO中毒におけるMRI所見に関して臨床的意義のある掲載論文(PubMedで検索された英文論文)をレビューし、我々がMRIによって得たい情報に関する報告を簡潔にまとめた。

## II. CO中毒後の大脳損傷メカニズム

まず、MRI所見を正しく解釈するうえでCO中毒後の脳損傷メカニズムを理解することは有用である。CO中毒後の脳損傷は複雑なメカニズムが重複し引き起こされる<sup>3)</sup>。酸素より200倍以上の親和性でCOはヘモグロビンに結合し低酸素を惹起する<sup>9)</sup>。低酸素に低血圧が加わる(低酸素低血圧プロセス)と、脳内分水嶺で虚血が引き起こされる<sup>10)</sup>。また、脳内低酸素はグルタミンを含む興奮性アミノ酸レベルを上昇させ大脳皮質損傷の原因となる<sup>11)</sup>。さらに脳低酸素は酸化ストレス、細胞壊死、アポトーシスを起こし、さらなる脳内の炎症を引き起こす<sup>12)</sup>。この様に、低酸素が脳損傷を起こしていることは間違いないが、COは低酸素以外の原因でも脳を損傷する。COのcytochrome AやA3への結合やCOによるcytochrome C oxidaseの減少はミトコンドリア代謝を阻害し細胞呼吸障害を引き起こす<sup>13)</sup>。さらにCOが起因するフリーラジカルによる脳損傷も明らかとなっている。COは血小板ヘム蛋白に結合することにより一酸化窒素ラジカル( $\cdot\text{NO}$ )を放出する。過度の $\cdot\text{NO}$ はペルオキシニトريت( $\text{ONOO}^-$ )を産生しミトコンドリアを損傷する<sup>14)</sup>。他方、COは好中球脱顆粒を引き起こし活性酸素類が産生され酸素ストレス、脂質過酸化、アポトーシスの原因となる<sup>14, 15)</sup>。この脂質過酸化は、リンパ球性免疫反応やマイクログリアの活性を惹起するミエリン塩基性蛋白(MBP)の変性を起こす。MBP変性に対する免疫応答は大脳白質の炎症をともなった進行性脱髄の原因となる<sup>3)</sup>。以上のメカニズムの中で、虚血性変化あるいはミトコンドリア障害が主体である場合、患者は必然的に重症となることが予想される。一方、大脳白質の脱髄性変化が主体で、その変化の程度が症例間で異なる場合、症例ごとに予後は大きく異なると推測される。

## III. コンベンショナルMRIで知りえる情報

### A. 灰白質損傷

前述したように脳損傷メカニズムはCO暴露時から発生し進行性に持続する。よって、MRIを撮像する時期が画像所見に大きな影響を与える<sup>16)</sup>。本稿ではMRI撮像時期をCO暴露からの時間で定義し、24時間以内を超急性期、24時間から7日目までを急性期、8日目から21日目までを亜急性期、22日目以降を慢性期とした。

1980年代終わりからCTに代わってコンベンショナルMRIによるCO中毒後の脳損傷が報告されはじめた。その当時、報告の多くは症例報告のかたちでT2強調画像(T2WI)における両側淡蒼球と大脳白質の高信号がCO中毒後慢性期の典型的な所見として紹介されている<sup>17, 18)</sup>。これらの報告の中で著者らは、病理学的にMRIで描出されている淡蒼球病変は壊死、大脳白質は脱髄であると推測した。これはLaplesle and Fardeau<sup>19)</sup>によるCO中毒死亡症例の脳剖検所見である、i) 淡蒼球壊死、ii) 大脳白質脱髄、iii) 大脳皮質軟化、iv) 海馬壊死、の報告に基づく。淡蒼球損傷はCO中毒後症例で多く認める所見である<sup>20)</sup>。一方、尾状核、被殻、視床といった淡蒼球以外の基底核に関する報告は多くはない<sup>21-24)</sup>。淡蒼球損傷を報告した研究者らは、淡蒼球が選択的に損傷される理由を以下の2つの仮説のどちらかで説明している。すなわち、淡蒼球は吻合性血液供給が乏しいため低酸素低血圧プロセスに影響を受けやすいとする説<sup>18, 22, 25, 26)</sup>、あるいは淡蒼球が鉄成分を多く含有する部位であるためCOが直接的にヘム鉄に結合するという説である<sup>27-29)</sup>。興味深いことに、鉄成分含有量の多い黒質損傷が淡蒼球損傷に合併した病態を“pallidoreticular pattern”として報告した論文も認める<sup>29, 30)</sup>。しばしば、淡蒼球損傷は出血性梗塞として描出され、撮像時期によって梗塞巣の血液は異なった様相を呈する<sup>25, 31-33)</sup>。また、淡蒼球損傷は急性期には浮腫、慢性期には壊死として描出されるので、経時的に観察すると淡蒼球病変のサイズが縮小して見えることがある<sup>34)</sup>。パーキンソニズムはCO中毒症例によく見る慢性期症状であり<sup>1, 35)</sup>、不随意運動を伴うパーキンソニズムは錐体外路障害を起こしうる淡蒼球損傷に

よって起こることが容易に予想されるが、淡蒼球損傷がなくともパーキンソニズムは出現することがある。この現象に関して Pavese ら<sup>35)</sup> は、淡蒼球損傷のない症例でパーキンソニズムをおこす理由は、基底核と求・遠心路で連絡する大脳白質の損傷によって起こっていると推測している。

淡蒼球以外の灰白質損傷では海馬損傷を認めることがある (Fig. 1A, B)。海馬損傷を伴う症例の報告のほとんどは慢性期にMRIが撮像され (2か月から21年)、重症の慢性期症状を呈している<sup>21, 36-38)</sup>。一方、大脳皮質損傷の報告は極端に少ないが、大脳皮質萎縮症例のほとんどが慢性期まで持続する症状を示した<sup>32, 35, 39, 40)</sup>。このように、海馬と大脳皮質の損傷は持続する慢性期症状の原因部位となっていると推測される。急性期の海馬損傷に関する報告では、4例のうち2例が短期間のうちに死亡したとされており<sup>31)</sup>、急性期の海馬損傷は予後不良因子となるかもしれない。高い活動性と高い血液供給を必要とするニューロンが存在する灰白質は、CO中毒において白質よりもより脆弱であることが予想できる。しかし、ニューロンは低血圧に比較し純粋な低酸素には耐えることができるとされている<sup>41)</sup>。灰白質損傷は低酸素低血圧プロセスを介した虚血性変化が主な原因となっているに違いない。

## B. 白質損傷

CO中毒後には淡蒼球損傷より大脳白質損傷を認める頻度が高いことが指摘されている。無作為連続登録された73例のCO中毒症例を対象とした前向き検討では、12%の症例で大脳白質の損傷を認めたが、基底核の損傷を認めた症例は1例のみであったと報告されている<sup>2)</sup>。現在では、大脳白質が大脳灰白質よりも慢性期の神経精神症状の責任病巣である認識されている。最も高頻度にMRIで検出される損傷個所は半卵円中心部と側脳室近傍白質である<sup>22, 31, 34, 42, 43)</sup>。これらの病巣はT2WIで両側対照性か<sup>22, 44)</sup>、非対称性の高信号として描出される<sup>40, 45)</sup>。非対称性の高信号を認める場合は、その症例の本来の脳血流の左右差に依存している可能性が推測されている<sup>40)</sup>。COにより損傷した大脳白質では、出血性梗塞や白質内への鉄

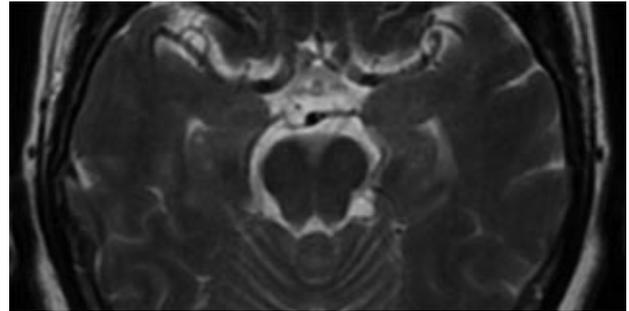


Fig.1A

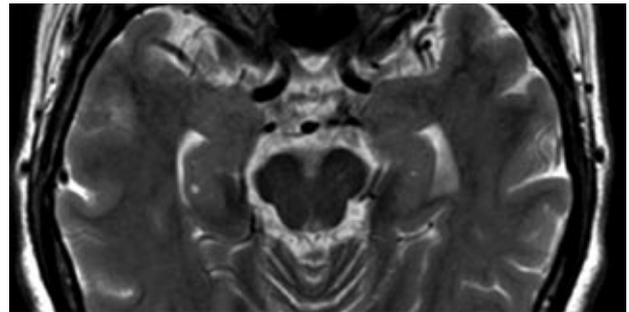


Fig.1B

Fig. 1 61歳女性のCO中毒後の海馬と大脳皮質の萎縮。急性期 T2WI (A) に比較して、3カ月後の T2WI (B) では海馬と大脳皮質の萎縮を示唆する著明な側脳室下角と脳溝の拡大を認める。近時記憶障害は改善したが3カ月後も持続する動作緩慢と人格変化が認められた。

漏出を示唆するヘモジデリン沈着小病変を認めることもある<sup>46, 47)</sup>。半卵円中心部と側脳室近傍白質以外の大脳白質損傷部位として、側頭葉<sup>17, 21)</sup>、後頭葉<sup>17, 21, 48)</sup>、頭頂葉<sup>17, 49)</sup>、脳梁<sup>42, 50)</sup>の報告があるが、小脳と脳幹の損傷に関する報告は少ない。これは後頭蓋窩が低酸素に耐性が高いことから、低酸素に加えて強い低血圧の存在が必要であるためと考えられる<sup>31)</sup>。事実、急性期か亜急性期に小脳損傷を認めたCO中毒症例は一様に不良な予後を辿っている<sup>41, 44, 51)</sup>。CO中毒の予後は小脳を含めた脳白質の総損傷量と並行するとされている<sup>31)</sup>。多くの報告が大脳白質損傷の量と予後が比例することを示している<sup>8, 18, 40, 52)</sup>。一方、各症状を引き起こす責任病巣として特定の損傷個所を模索する検討もなされた。COによる前頭葉損傷は無気力や無言症の原因とみなされている<sup>35)</sup>。MRI所見と慢性期に施行された神経知能テスト結果の関係を検討したいいくつかの前向き試験が報告されている。Keslar ら<sup>53)</sup>は69例のCO中毒患者に連続的にMRIを施行し

たところ、2週間目には脳弓の萎縮が認められ、脳弓萎縮を認める症例は6ヶ月目の言語記憶能が低下していたと報告した。Parkinsonら<sup>54)</sup>は、72例にMRIと知能テストを入院時、2週目、6ヶ月目に施行し関係を検討したところ、全期間で大脳半卵円中心の損傷と知能障害は密接な関係があったとしている。Porterら<sup>50)</sup>は62例で6カ月目における脳梁の萎縮と知能障害を検討したが、両者に明らかな関係はなかったとした。このように、脳内の微細な形態変化を観察できるMRIを利用して慢性症状の責任病巣を同定する試みは興味深い。しかし、先に述べたように症状が重症であるほど、症状の重複が起こるほど、大脳白質の損傷範囲は大きくなることから、CO中毒慢性期におけるそれぞれの症状に対する責任病巣を一对一の対応で明確にすることは困難であるかもしれない。

CO中毒後の白質病変に関する病理学的変化は主に脱髄と認識されている<sup>19)</sup>。CO中毒後の大脳白質病変は病理学的に3つに分類できる。すなわち、①微小壊死巣、②神経線維軸索の損傷と脂肪貪食マクロファージを伴う広範な壊死巣、③深部白質における軸索の損傷が比較的温存された脱髄、の3つであり、それぞれのカテゴリーは重複するものの、3番目の所見がCO中毒後遅発性脳症で最も多く認める所見である<sup>22)</sup>。よって、脱髄の程度の違いが患者の慢性期症状に大きく影響することになる。清明期を経て遅発性に神経精神症状を起こすDNSはCO中毒で臨床的に最大の問題である。DNSは進行性の大脳白質脱髄によって起こるとされ、その進行性脱髄は一部の症例で可逆性であるとされている。DNSは60-70%の症例で発症後1-2年のうちに改善する<sup>55)</sup>。多くの研究者が、T2WIにおける側脳室近傍白質や半卵円中心の高信号の範囲は、DNS発症前よりDNS発症後の方が拡大していたと報じている<sup>34, 52, 56, 57)</sup>(Fig. 2A, B)。この所見はDNS発症前における大脳白質の進行性脱髄の過程を呈示している。さらに、慢性期においてDNSの症状が改善していく過程をT2WI高信号範囲の減少としてとらえた報告も散見される<sup>22, 49, 58)</sup>。これらの報告は、MRIが進行性脱髄の過程および軸索の温存された脱髄の再髄鞘化の過程をリアルタイムに描出している。

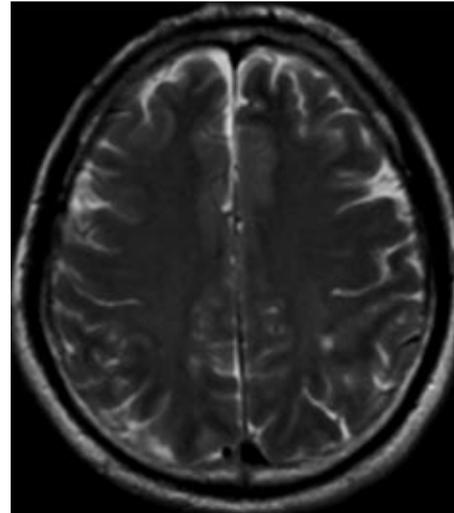


Fig.2A

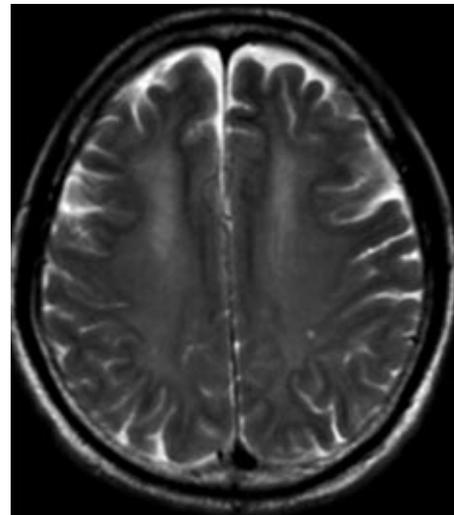


Fig.2B

Fig. 2 DNSを発症した53歳男性のT2WI。CO暴露直後のT2WI(A)では半卵円中心を含んだ大脳深部白質に淡い高信号を認めるが、DNS発症後2日目のT2WI(B)では同部に顕著な高信号を認めた。また、前頭葉皮質の萎縮も観察できる。

#### IV. 拡散強調画像 (diffusion-weighted image, DWI)

2000年代になり、大脳白質の病理学的変化を客観的、定量的に評価しうるDWIの登場は、CO中毒後の大脳白質損傷の病理学的評価に関する研究を飛躍的に興隆させた。DWIは組織内の水分子の拡散の大きさをapparent diffusion coefficient (ADC) 値で定量化することができる。水分子拡散を抑制する超急性期の細胞性浮腫を含む脳梗塞では高信号を示しADC値は低下する。逆に、拡散を抑制しない血管性浮腫

や泥状化・液状化した慢性期壊死組織では等信号～低信号となりADCは上昇あるいは正常に復する。このことから、DWIはCO中毒後超急性期の虚血性変化に伴う細胞性浮腫の捕捉へと臨床応用され、CO中毒による大脳損傷をT2WIより早期かつ鋭敏に描出できることを示した (Fig. 3A-D)。DWIは超急性期あるいは急性期の大脳白質損傷を感度良く捉える事ができる<sup>49, 59)</sup>。DWIの応用は亜急性期から慢性期にも応用されたが、多くの報告で脳梗塞の所見と異なってDWIにおける病変の高信号と低ADCは亜急性期から慢性期においても残存するとした<sup>27, 29, 45)</sup>。DNS症例においても、DNS発症後のADCは発症前より低値となり、低ADCはその後1-2カ月継続することが判った<sup>29, 45)</sup>。病理学的観点から、これらの持続するDWIの高信号と低ADCは、大脳白質における細胞性浮腫を伴う進行性脱髄を表していることが示唆される。脳梗塞では低ADCは発症後3-5日継続し1-4週後には正常化される。脳梗塞とCO中毒後におけるDWI所

見の大きな相違は、CO中毒後の大脳白質損傷が単なる虚血性変化でないことを証明している<sup>45)</sup>。さらに踏み込んだ研究として亜急性期の淡蒼球と大脳白質をDWIで観察した報告では、淡蒼球は低信号かつ高ADCであったが、大脳白質では高信号かつ低ADCであった。この研究の著者らは、淡蒼球は大脳白質より早期に壊死に陥っていることから、大脳白質損傷は淡蒼球のような低酸素低血圧プロセスを介した虚血性変化ではなく白質神経線維の脱髄であると結論している<sup>27)</sup>。DWIとDNS発症後の症状の推移との関係を検討した報告も多い。それらの研究では、DNS発症時に低下したADCがDNSの改善と並行して上昇したとしている<sup>45, 49, 60)</sup>。この現象は、DNSを引き起こした大脳白質の脱髄が再髄鞘化していく過程を描出していると推測される。このようにDWIは客観的・定量的に大脳損傷を検討でき、CO中毒の臨床現場に多くの情報をもたらしてくれる。

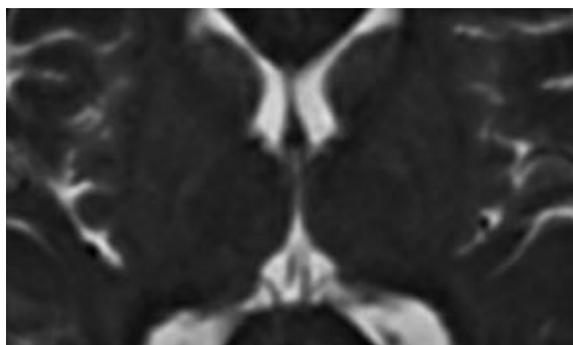


Fig.3A

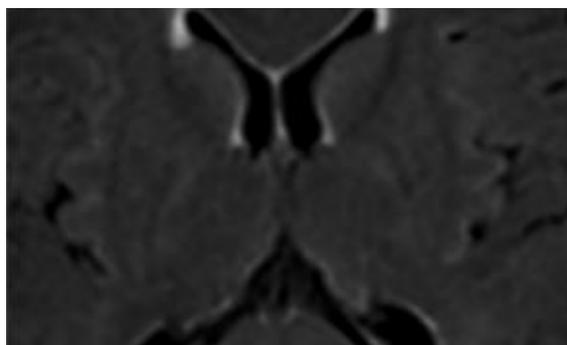


Fig.3B

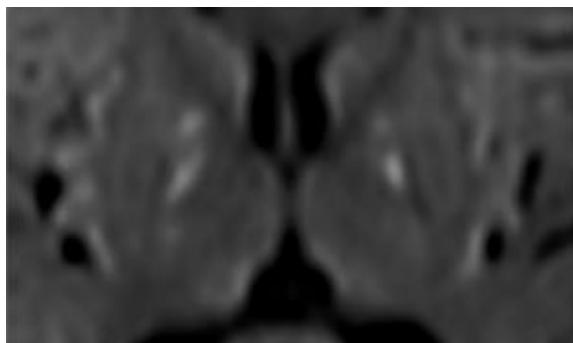


Fig.3C

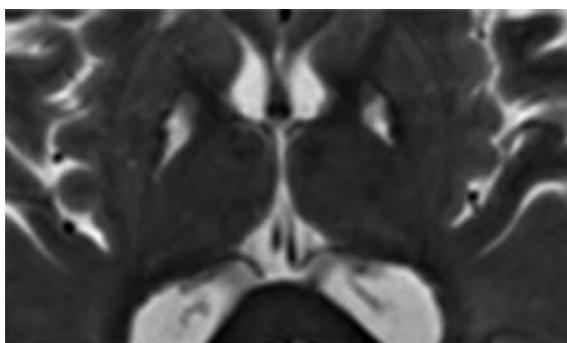


Fig.3D

Fig.3 64歳女性のCO中毒症例。DWIによる急性期脳損傷の高感度描出。A) T2WI, B) FLAIR, C) DWI, A) - C)はCO暴露後24時間以内に撮像。D) 3カ月後のT2WI。24時間以内のT2WI (A)とFLAIR (B)では基底核に明かな異常を認めないが、同時期のDWI (C)では淡蒼球に明確な高信号を認める。その3カ月後にはT2WIで淡蒼球に壊死巣を認めた (D)。

## V. コンベンショナルMRIの限界とMRI装置を用いた他検査

大脳白質の脱髄の程度は各症例の慢性期QOLを含めた予後に大きく影響する。よって、進行性脱髄の程度をなるべく早期に把握できれば、症例ごとの予後予測と慢性期症状の予防に必要な治療の選択が可能となり、一定の時期における脱髄の程度の測定は症例間の重症度の比較を可能とする。しかし、DWIを除いたコンベンショナルMRIを用いて大脳白質損傷を病理学的に評価することは限界がある。T2WIやfluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)は大脳白質病変の病理学的変化を高信号として描出することが多いが、CO中毒後の大脳白質病変には、脱髄に加えて細胞性浮腫、血管性浮腫、出血性梗塞を含めた虚血性壊死、鉄沈着<sup>46)</sup>、さらにCO中毒前の虚血性変化の可能性さえ存在する<sup>54)</sup>。一方、DWIは細胞性浮腫と血管性浮腫の鑑別や時期に応じた虚血性病変を定量評価することができ、T2WIやFLAIRで不足する情報を捕捉してくれる。

コンベンショナルMRIで不足した情報を補うMRI装置を用いた他の検査として、拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging, DTI)とmagnetic resonance spectroscopy (MRS)がある。2005年ごろからDTIを用いてCO中毒後脳損傷の研究が開始されている。DTIは水分子の拡散の大きさだけでなく方向性に依存した画像のため、DWIより鋭敏に大脳白質脱髄の程度を定量評価でき、脱髄性疾患である多発性硬化症の病態観察に多用されている。CO中毒においても、中毒後早期の微小な大脳白質脱髄を捉える事ができる。DTIを用いた中毒後早期の大脳白質脱髄の評価は、その後の慢性期状態を高い感度で予測できることが判ってきており今後期待される<sup>6, 61)</sup>。一方、MRSは、生体内の環境の違いによる原子核の磁場変化(化学シフト)から脳内代謝産物の種類や量を調べることができる検査である。CO中毒後のMRSで測定される脳内代謝産物には、細胞膜合成を表すcholine-containing compounds, エネルギー蓄積を表すcreatine, グリア, 神経細胞のviabilityを表すN-acetylaspartate(NAA), 虚血・低酸素による嫌気性解糖を表すlactateなどがあり、これらの代謝産物量の変化を定量することでCO

中毒後大脳損傷による病理学的変化を推測しうることが明かとなってきている<sup>62)</sup>。

## VI. 結語

DWIを含めたコンベンショナルMRIは、我々が得たい情報である①MRI撮像時の脳損傷の有無や程度、②その後の臨床経過や予後予測、③脳損傷部の病理学的変化の推測、の3点に関して、淡蒼球や大脳白質においてはかなりの情報を供給してくれることを本稿で明らかとした。しかし、より精度の高い予後予測や病理学的変化の推測が、今後のさらなるMRIを用いた研究によって可能となることが期待される。

## 参考文献

- 1) Choi IS, Cheon HY: Delayed movement disorders after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol* 1999; 42:141-144
- 2) Hopkins RO, Fearing MA, Weaver LK, Foley JF: Basal ganglia lesions following carbon monoxide poisoning. *Brain Inj* 2006; 20:273-281
- 3) Weaver LK: Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2009; 360:1217-1225
- 4) Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347:1057-1067
- 5) Weaver LK, Hopkins RO, Elliott G: Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1999; 340:1290
- 6) Beppu T, Nishimoto H, Ishigaki D, et al: Assessment of damage to cerebral white matter fiber in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using fractional anisotropy in diffusion tensor imaging. *Neuroradiology* 2010; 52:735-743
- 7) Hurley RA, Hopkins RO, Bigler ED, et al: Applications of functional imaging to carbon monoxide poisoning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:157-160
- 8) Prockop LD, Naidu KA: Brain CT and MRI findings after carbon monoxide toxicity. *J Neuroimaging* 1999; 9:175-181
- 9) Ernst A, Zibrak JD: Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998; 339:1603-1608
- 10) Okeda R, Funata N, Takano T, et al: The pathogenesis of carbon monoxide encephalopathy in the acute phase--physiological and morphological correlation. *Acta Neuropathol* 1981; 54:1-10
- 11) Piantadosi C: (1996) Toxicity of carbon monoxide:

- hemoglobin vs. histotoxic mechanisms. In: Penney D, ed. Carbon monoxide. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996; pp.163-186
- 12) Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, et al: Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol* 1997; 147:103-114
  - 13) Alonso JR, Cardellach F, Lopez S, et al: Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93:142-146
  - 14) Thom SR, Bhopale VM, Han ST, et al: Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1239-1248
  - 15) Thom SR, Bhopale VM, et al: Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:13660-13665
  - 16) Hantson P, Duprez T: The value of morphological neuroimaging after acute exposure to toxic substances. *Toxicol Rev* 2006; 25:87-98
  - 17) Horowitz AL, Kaplan R, Sarpel G: Carbon monoxide toxicity: MR imaging in the brain. *Radiology* 1987; 162:787-788
  - 18) Vieregge P, Klostermann W, Blumm RG, et al: Carbon monoxide poisoning: clinical, neurophysiological, and brain imaging observations in acute disease and follow-up. *J Neurol* 1989; 236:478-481
  - 19) Lapresle J, Fardeau M: The central nervous system and carbon monoxide poisoning. II. Anatomical study of brain lesions following intoxication with carbon monoxide (22 cases). *Prog Brain Res* 1967; 24:31-74
  - 20) Sharma P, Eesa M, Scott JN: Toxic and acquired metabolic encephalopathies: MRI appearance. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:879-886
  - 21) Bruno A, Wagner W, Orrison WW: Clinical outcome and brain MRI four years after carbon monoxide intoxication. *Acta Neurol Scand* 1993; 87:205-209
  - 22) Chang KH, Han MH, Kim HS, et al: Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions. *Radiology* 1992; 184:117-122
  - 23) Ferrier D, Wallace CJ, Fletcher WA, et al: Magnetic resonance features in carbon monoxide poisoning. *Can Assoc Radiol J* 1994; 45:466-468
  - 24) Schils F, Cabay JE, Flandroy P, et al: Unusual CT and MRI appearance of carbon monoxide poisoning. *JBR-BTR* 1999; 82:13-15
  - 25) Bianco F, Floris R: MRI appearances consistent with haemorrhagic infarction as an early manifestation of carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology* 1996; 38 Suppl 1:S70-72
  - 26) Silver DA, Cross M, Fox B, et al: Computed tomography of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 1996; 51:480-483
  - 27) Chu K, Jung KH, Kim HJ, et al: Diffusion-weighted MRI and <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT in delayed relapsing type of carbon monoxide poisoning: evidence of delayed cytotoxic edema. *Eur Neurol* 2004; 51:98-103
  - 28) Gandini C, Prockop LD, Butera R, et al: Pallidoreticular-rubral brain damage on magnetic resonance imaging after carbon monoxide poisoning. *J Neuroimaging* 2002; 12:102-103
  - 29) Kinoshita T, Sugihara S, Matsusue E, et al: Pallidoreticular damage in acute carbon monoxide poisoning: diffusion-weighted MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:1845-1848
  - 30) Kawanami T, Kato T, Kurita K, et al: The pallidoreticular pattern of brain damage on MRI in a patient with carbon monoxide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:282
  - 31) O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, et al: The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 2000; 55:273-280
  - 32) Silverman CS, Brenner J, Murtagh FR: Hemorrhagic necrosis and vascular injury in carbon monoxide poisoning: MR demonstration. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14:168-170
  - 33) Yoshii F, Kozuma R, Takahashi W, et al: Magnetic resonance imaging and <sup>11</sup>C-N-methylspiperone/positron emission tomography studies in a patient with the interval form of carbon monoxide poisoning. *J Neurol Sci* 1998; 160:87-91
  - 34) Inagaki T, Ishino H, Seno H, et al: A long-term follow-up study of serial magnetic resonance images in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51:421-423
  - 35) Pavese N, Napolitano A, De Iaco G, et al: Clinical outcome and magnetic resonance imaging of carbon monoxide intoxication. A long-term follow-up study. *Ital J Neurol Sci* 199; 20:171-178

- 36) Carlesimo GA, Fadda L, Turriziani P, et al: Selective sparing of face learning in a global amnesic patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:340-346
- 37) Gale SD, Hopkins RO, Weaver LK, et al: MRI, quantitative MRI, SPECT, and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning. *Brain Inj* 1999; 13:229-243
- 38) Henke K, Kroll NE, Behniea H, et al: Memory lost and regained following bilateral hippocampal damage. *J Cogn Neurosci* 1999; 11:682-697
- 39) Mascalchi M, Petruzzi P, Zampa V: MRI of cerebellar white matter damage due to carbon monoxide poisoning: case report. *Neuroradiology* 1996; 38 Suppl 1:S73-74
- 40) Uchino A, Hasuo K, Shida K, et al: MRI of the brain in chronic carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology* 1994; 36:399-401
- 41) Singhal AB, Topcuoglu MA, Koroshetz WJ: Diffusion MRI in three types of anoxic encephalopathy. *J Neurol Sci* 2002; 196:37-40
- 42) Chalela JA, Wolf RL, Maldjian JA, et al: MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2001; 56:481-485
- 43) Zagami AS, Lethlean AK, Mellick R: Delayed neurological deterioration following carbon monoxide poisoning: MRI findings. *J Neurol* 1993; 240:113-116
- 44) Durak AC, Coskun A, Yikilmaz A, et al: Magnetic resonance imaging findings in chronic carbon monoxide intoxication. *Acta Radiol* 2005; 46:322-327
- 45) Kim JH, Chang KH, Song IC, et al: Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1592-1597
- 46) Finelli PF, DiMario FJ, Jr.: Hemorrhagic infarction in white matter following acute carbon monoxide poisoning. *Neurology* 2004; 63:1102-1104
- 47) Weaver LK, Hopkins RO: Hemorrhagic infarction in white matter following acute carbon monoxide poisoning. *Neurology* 2005; 64:1101; author reply 1101
- 48) Sparr SA, Jay M, Drislane FW, et al: A historic case of visual agnosia revisited after 40 years. *Brain* 1991; 114 (Pt 2):789-800
- 49) Teksam M, Casey SO, Michel E, et al: Diffusion-weighted MR imaging findings in carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology* 2002; 44:109-113
- 50) Porter SS, Hopkins RO, Weaver LK, et al: Corpus callosum atrophy and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Arch Clin Neuropsychol* 2002; 17:195-204
- 51) Anton M, Alcaraz A, Rey C, et al: Acute hydrocephalus in carbon monoxide poisoning. *Acta Paediatr* 2000; 89:361-364
- 52) Gotoh M, Kuyama H, Asari S, et al: Sequential changes in MR images of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Comput Med Imaging Graph* 1993; 17:55-59
- 53) Kesler SR, Hopkins RO, Blatter DD, et al: Verbal memory deficits associated with fornix atrophy in carbon monoxide poisoning. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7:640-646
- 54) Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, et al: White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology* 2002; 58:1525-1532
- 55) Choi IS: Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983; 40:433-435
- 56) Lou M, Jing CH, Selim MH, et al: Delayed substantia nigra damage and leukoencephalopathy after hypoxic-ischemic injury. *J Neurol Sci* 2009; 277:147-149
- 57) Vila JF, Meli FJ, Serqueira OE, et al: Diffusion tensor magnetic resonance imaging: a promising technique to characterize and track delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32:151-156
- 58) Yamazaki Y, Yamada A: Delayed encephalopathy after carbon monoxide intoxication. *Intern Med* 2008; 47:1071-1072
- 59) Sener RN: Acute carbon monoxide poisoning: diffusion MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1475-1477
- 60) Kim HY, Kim BJ, Moon SY, et al: Serial diffusion-weighted MR Imaging in delayed postanoxic encephalopathy. A case study. *J Neuroradiol* 2002; 29:211-215
- 61) Beppu T, Fujiwara S, Nishimoto H, et al: Fractional anisotropy in the centrum semiovale as a quantitative indicator of cerebral white matter damage in the subacute phase in patients with carbon monoxide poisoning: correlation with the concentration of myelin basic protein in cerebrospinal fluid. *J Neurol* 2012; 259:1698-1705
- 62) Beppu T, Nishimoto H, Fujiwara S, et al: 1H-

magnetic resonance spectroscopy indicates damage to cerebral white matter in the subacute phase after CO poisoning. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 869-875