
Laattijdige neuropsychologisch syndroom na CO-intoxicatie bij een bejaarde vrouw

Auteurs: Liesbeth Vander Weyden, Roxana-Maria Voigt, Steven Boonen, Katleen Fagard, Eddy Dejaeger

Samenvatting

Dit artikel beschrijft de ziektegeschiedenis van een 87-jarige vrouw met bewustzijnsverlies na accidentele CO-intoxicatie. Enkele weken nadien ontstaat er een progressieve cognitieve achteruitgang bij de patiënte. Het gaat hier om een geval van laattijdige neuropsychologische symptomen na CO-intoxicatie (Delayed Neurological Symptoms, DNS). Dit komt voor bij 40 % van de patiënten met CO-intoxicatie en treedt op drie tot 240 dagen na schijnbaar herstel. De afwijkingen kunnen langdurig aanhouden en in sommige gevallen zelfs permanent aanwezig blijven. De behandeling van CO-intoxicatie bestaat meestal uit toediening van normobare zuurstof en eventueel hyperbare zuurstof in specifieke gevallen. De rol van behandeling met hyperbare zuurstof in voorkomen van laattijdige neuropsychologische symptomen bij CO-intoxicatie is omstreden.

Delayed neurological syndrome after CO intoxication of elderly female

Abstract

This article discusses the case history of an 87-year old woman with loss of consciousness following accidental CO intoxication. A few weeks later, the patient's cognitive abilities progressively deteriorated. This is hence a case of *Delayed Neurological Symptoms* after CO intoxication. This condition occurs in 40 % of patients with CO intoxication and manifests itself 3–240 days after apparent recovery. Symptoms can linger for a long time and are in some cases even permanent. Treatment of CO intoxication usually consists of administering normobaric oxygen and in certain cases hyperbaric oxygen. The role of treatment with hyperbaric oxygen in delayed neurological symptoms after CO intoxication remains controversial, however.

Kernwoorden: CO-intoxicatie, DNS

Keywords: CO intoxication, DNS, Treatment

Ziektegeschiedenis

Een 87-jarige vrouw wordt door het medisch urgentieteam naar de spoedgevallendienst gebracht nadat de buurvrouw haar bewusteloos in bed had aangetroffen. Heteroanamnese leert dat zij zich de dag voordien algemeen onwel en koortsig voelde met veralgemeende spierpijn. Bij het betreden van de woning geeft de CO(koolstofmonoxide)-meter van het medisch urgentieteam alarm en wordt een CO-concentratie gemeten van 40 ppm. De Glasgow Coma Scale van patiënte bedroeg 3/15, bloeddruk 139/70 mmHg, pols 95 per minuut en glycemie 7,6 mmol/L. Er wordt een zuurstofsaturatie van 84 % in kamerlucht gemeten en een lichaamstemperatuur van 39,7 °C. De patiënte wordt geïntubeerd en beademd naar het UZ Leuven gebracht.

Het arterieel bepaald carboxyhemoglobinegehalte bij aankomst op de spoedgevallendienst bedraagt 27,7 %, wat de tentatieve diagnose van een CO-intoxicatie bevestigt. De patiënte wordt vervolgens voor hyperbare zuurstoftherapie overgebracht naar het militair hospitaal te Neder-over-Heembeek. Dit leidt tot een normalisatie van het carboxyhemoglobinegehalte tot 1,1 % en patiënte wordt opgenomen op de afdeling medisch intensieve zorgen in het UZ Leuven. Daar wordt zij *lege artis* behandeld voor een beginnende pneumonie rechts basaal, rhabdomyolyse en een NSTEMI met troponines tot 0.24 µg/l, waarvoor een

conservatieve houding aangenomen wordt.

Enkele dagen later, na een vlotte *weaning* en extubatie, wordt de patiënte overgebracht naar de dienst geriatrie. Patiënte is er niet verward en scoort 26/30 op een MMSE-onderzoek. Hierbij noteren we dat patiënte opleiding lager secundair onderwijs heeft gevolgd en vóór de feiten geen cognitief deficit vertoonde. Verder functioneert ze zelfstandig. Eén week later kan de patiënte naar huis terugkeren. Drie dagen na ontslag uit het ziekenhuis wordt mevrouw opnieuw naar de spoedgevallendienst gebracht door haar familie wegens progressief toenemende verwardheid. Auto-anamnese draagt weinig bij, patiënt is gedesoriënteerd in tijd en ruimte. We noteren goede vitale parameters.

Bij klinisch neurologisch onderzoek zijn spraak en kracht intact. Aandacht en concentratie zijn beperkt en het begrip is minimaal. Sensibiliteit en coördinatie zijn moeilijk te beoordelen wegens onvoldoende medewerking van de patiënte bij het uitvoeren van deze testen. Wel wordt bilateraal tandradrigiditeit gevonden en een schuifelende voorovergebogen gang met moeizaam omdraaien. Bloedonderzoek toont geen significante afwijkingen. Een urineweginfectie die de verwardheid ten minste deels zou kunnen verklaren, wordt behandeld met levofloxacin volgens antibiogram. De verwardheid houdt echter aan ondanks deze behandeling. EEG toont een licht vertraagd tracé zonder epileptische activiteit. MRI hersenen toont lichte tot matige corticosubcorticale atrofie conform de leeftijd. Verder is er uitgebreide confluërende periventriculaire leucomalacie uitbreidend in het centrum semiovale bilateraal tot hoog frontoparietaal alsook langsheen de temporale hoornen. Inliggend in deze zone zijn er confluërende, diffusierestrictieve elementen. Bij cognitieve evaluatie behaalt patiënte een score van 6/30 op de MMSE. Functioneel is zij volledig zorgafhankelijk. Deze bevindingen zijn compatibel met een laattijdig neuropsychologisch syndroom na CO-intoxicatie.

Patiënte wordt één maand later getransfereerd naar de geriatrie revalidatieafdeling waar zij vervolgens nog zeven maanden verblijft in afwachting van plaatsing in een rust- en verzorgingstehuis. In de loop van deze opname is er progressief beter contact en communicatie met haar mogelijk. Bij cognitieve evaluatie een zestal maanden na de feiten behaalt de patiënte een score van 11/30 op de MMSE met voornamelijk uitval op oriëntatie, aandacht en geheugen. Evaluatie met MRI na zes maanden toont geen letsels in de basale ganglia zoals kan voorkomen bij recente ischemie na CO-intoxicatie. Na verloop van tijd is de patiënte in staat om te lopen met begeleiding van één persoon, zij blijft wel gedeeltelijk hulpbehoevend voor wassen, kleden en eten.

Bespreking

Epidemiologie

Koolstofmonoxide (CO) is een kleurloos, reukloos, smaakloos en niet-irriterend gas dat normaal gezien vrijkomt bij elke (onvolledige) verbranding van hout, kolen, gas, stookolie, enz. CO komt van nature in het milieu voor ten gevolge van vulkaanuitbarstingen, moerasgas, bosbranden, enz. De concentratie van CO in de atmosfeer ligt meestal onder de 0,001 procent. Binnenshuis is tabaksrook de voornaamste bron van CO-gas. Elk verwarmings- of heetwatertoestel is een potentiële CO-bron.

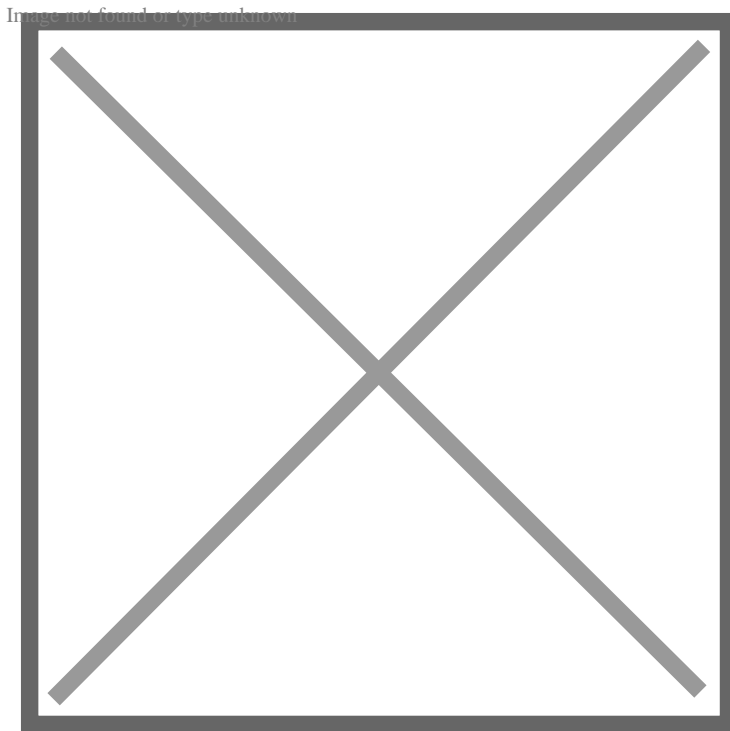
Elk jaar overlijden in Nederland gemiddeld elf personen door een koolmonoxide(CO)-vergiftiging en leidt koolmonoxidevergiftiging tot 150 ziekenhuisopnamen en enkele honderden behandelingen op een Spoedeisende Hulpafdeling. De aantallen per jaar variëren echter sterk [¹]. In de Verenigde Staten is CO-intoxicatie verantwoordelijk voor 40.000 spoedgevallen en 5.000–6.000 doden per jaar en is daarmee één van de belangrijkste doodsoorzaken [², ³]. Het gaat hierbij om een 500-tal accidentele CO-intoxicaties; het dodenaantal toe te schrijven aan intentionele intoxicaties ligt vijf tot tien keer hoger [¹, ⁴]. Het aantal gevallen van CO-intoxicatie met dodelijke afloop varieert van 0 tot 31 % [³, ⁵, ⁶].

Gezien de banaliteit van de symptomen worden lichte gevallen van CO-vergiftiging vaak niet als zodanig herkend, waardoor het reële aantal gevallen moeilijk te schatten is, maar waarschijnlijk nog veel hoger ligt. De meeste accidentele koolstofmonoxidevergiftigingen worden veroorzaakt door inhalatie van rook of door defecte verwarmingstoestellen, zeker als deze zich in een ruimte bevinden die onvoldoende geventileerd wordt. Tachtig procent van de accidentele CO-intoxicaties komen voor tijdens de wintermaanden [4]. Alle leeftijdsgroepen kunnen slachtoffer zijn, maar in 40 % van de dodelijke ongevallen gaat het om 65-plussers.

Pathofysiologie

CO diffundeert snel door het pulmonaire capillaire membraan en bindt aan hemoglobine met een affiniteit 240 keer groter dan die van zuurstof. De hoeveelheid carboxyhemoglobine is functie van de hoeveelheid CO en zuurstof in de omgeving, de duur van blootstelling en minuutventilatie. De toxiciteit van CO ontstaat enerzijds door weefselhypoxie en anderzijds door directe CO-gemedieerde schade op cellulair niveau.

CO veroorzaakt hypoxie door zowel interferentie met zuurstoftoevoer als zuurstofverbruik. Zuurstoftoevoer vermindert doordat de binding van CO aan hemoglobine allosterische veranderingen veroorzaakt die de vrijzetting van zuurstof gebonden aan hemoglobine in perifere weefsels bemoeilijkt. Dit weerspiegelt zich in een shift van de oxyhemoglobine-dissociatiecurve naar links (zie fig. 1).



Figuur 1 Oxyhemoglobine-dissociatiecurve. (Bron: [[literature id="2"]])

Zuurstofverbruik wordt eveneens verminderd door CO. Ongeveer 10–15 % van de ingeademde hoeveelheid CO bevindt zich extravasculair en is gebonden aan moleculen zoals myoglobine, cytochrom oxidase en NADPH reductase, wat resulteert in een verstoring van de oxidatieve fosforylatie op mitochondriaal niveau. Het beste voorbeeld van deze mitochondriale dysfunctie is de 'stunning' van het myocard die kan ontstaan bij CO-intoxicatie ondanks adequate zuurstoftoevoer [7]. Verder zorgt CO voor schade op cellulair niveau door productie van toxische zuurstofradicalen gevormd door xanthine oxidase. Dit wordt gevormd uit xanthine dehydrogenase door enzymen vrijgesteld door leukocyten die hechten aan beschadigde endotheelcellen. Toxische zuurstofradicalen leiden uiteindelijk tot neuronale necrose en apoptose. Dit effect van CO speelt een cruciale rol in het ontstaan van de laattijdige neuropsychologische symptomen na CO-intoxicatie [8 , [9 , [10 , [11 , 12].

Symptomen

De symptomen van CO-intoxicatie zijn heel variabel en vooral aspecifiek [13 , 14]. Bij een milde tot matige CO-intoxicatie ontstaat er vaak hoofdpijn (meest frequente symptoom bij presentatie), malaise, misselijkheid, duizeligheid en soms lichte verwardheid (zie tab. 1). Ernstige CO-intoxicatie kan resulteren in uitgesproken verwardheid, bewustzijnsverlies of dood.

Tabel 1 Acute symptomen van CO-intoxicatie. (Bron: [2])

symptoom	percentage van patiënten
hoofdpijn	91
duizeligheid	77
spierzwakte	53
misselijkheid	47
concentratieproblemen	43
dyspneu	40
visusstoornissen	25
thoracale pijn	9
bewustzijnsverlies	6
abdominale pijn	5
spierkrampen	5

Verder zijn ook cardiale en metabole manifestaties mogelijk zoals cardiale ischemie, ventriculaire aritmie, longoedeem en lactatacidose. Hoewel sommige handboeken bijkomende symptomen identificeren, zoals kersrode lippen, cyanose en retinabloedingen, komen deze in werkelijkheid zelden voor [13].

In de meeste gevallen is er geen goede correlatie tussen het gehalte carboxyhemoglobine enerzijds en de ernst van de symptomen anderzijds. De duur van blootstelling aan CO speelt wel een belangrijke rol in het ontstaan van symptomen.

In 40% van de patiënten met significante blootstelling aan CO, kan een laattijdig neuropsychiatrisch syndroom (DNS) ontstaan. Dit treedt op 3–240 dagen na schijnbaar herstel, gemiddeld 20 dagen na CO-intoxicatie. Het syndroom wordt gekenmerkt door het optreden van een cognitieve stoornis, persoonlijkheidsveranderingen, bewegingsstoornissen en mogelijk focale neurologische uitval. De afwijkingen kunnen aanhouden gedurende 1 jaar of zelfs langer [3 , 5]. Zoals voor andere symptomen is er ook geen precieze correlatie tussen het gehalte COHb en het ontstaan van DNS. Wel is er in de meeste gevallen van DNS sprake van bewustzijnsverlies bij de acute intoxicatie [1 , 5 , 15].

Diagnose

Gezien het ontbreken van pathognomonische tekens van CO-intoxicatie, is de diagnose niet altijd even evident. De diagnose is gebaseerd op basis van (hetero)anamnese en klinisch onderzoek in combinatie met bepaling van carboxyhemoglobine. Dit kan bepaald worden op zowel een veneus als arterieel bloedstaal. Bij niet-rokers kan tot 3% carboxyhemoglobine aanwezig zijn, bij rokers kan dit oplopen tot 10–15% [1]. Hogere waarden COHb zijn compatibel met CO-intoxicatie. Meting van arteriële zuurstofspanning is meestal normaal. Deze is immers een maat voor de hoeveelheid zuurstof die in plasma is opgelost, en dit verandert niet bij CO-intoxicatie.

De zuurstofsaturatie kan het best gemeten worden met spectrofotometrische multicomponentanalyse, waarbij met licht van 4 verschillende golflengten de 4 verschillende componenten van de hemoglobine kunnen worden onderscheiden: gereduceerd hemoglobine, oxyhemoglobine, methemoglobine en carboxyhemoglobine [16].

Standaard pulse oximetrie (SpO_2) kan niet gebruikt worden om blootstelling aan CO op te sporen, aangezien hierbij geen onderscheid gemaakt wordt tussen carboxyhemoglobine en oxyhemoglobine [17 , 18]. Wanneer de diagnose CO-intoxicatie

eenmaal is gesteld, is het aangewezen een ECG af te nemen en cardiale enzymen te bepalen [19].

CT hersenen is nuttig om andere oorzaken van neurologische achteruitgang uit te sluiten. In zeldzame gevallen werd hemorragisch infarct van de globus pallidus en de diepe witte stof gemeld [20]. Wanneer er sprake is van DNS, toont beeldvorming (CT, MRI en PET-scan) in sommige gevallen afwijkingen ter hoogte van de globus pallidus en diepe witte stof [21 , [22 , [23 , [24 , 25].

Behandeling

In geval van CO-intoxicatie dient in eerste instantie het slachtoffer uiteraard verwijderd te worden van de CO-bron. Vervolgens dient bij voldoende bewaard bewustzijn normobare zuurstof toegediend worden. Dit betekent dat 100 % zuurstof aan hoog debiet (minstens 10 liter per minuut) wordt toegediend via een *non-rebreathing* masker gedurende minstens 6 uur. CO wordt immers uitsluitend verwijderd via de pulmonaire circulatie door competitieve binding van zuurstof aan hemoglobine. Hierdoor vermindert de halfwaardetijd van COHb van 300 minuten naar 60 minuten. Indien het slachtoffer zich in comateuze toestand bevindt, dient gestart te worden met intubatie en kunstmatige ventilatie met 100 % zuurstof.

Bij hyperbare zuurstoftherapie wordt 100 % zuurstof toegediend onder supra-atmosferische omstandigheden (minstens 2.0 atmosfeerdruk) in een speciale tank. Dit resulteert in een afname van de halfwaardetijd van COHb van 90 minuten (toediening normobare zuurstof) naar 30 minuten. Zoals hierboven vermeld, bestaat er geen strikte correlatie tussen het gehalte carboxyhemoglobine enerzijds en de ernst van de symptomen anderzijds. De beslissing tot het toedienen van hyperbare zuurstof kan dan ook niet uitsluitend op basis van het gehalte carboxyhemoglobine genomen worden.

In de literatuur zijn twee richtlijnen voor de behandeling van koolmonoxidevergiftiging te vinden. De eerste stelt enerzijds dat hyperbare zuurstof een behandelingsoptie is bij patiënten met CO-intoxicatie maar dat het gebruik hiervan niet kan worden aanbevolen op grond van de huidige gegevens en anderzijds dat er geen klinische variabelen zijn waarmee een subgroep patiënten kan worden gedefinieerd die baat heeft bij hyperbare zuurstof [26]. De andere richtlijn adviseert om hyperbare zuurstof te overwegen bij patiënten die comateus zijn of zijn geweest [16].

Het potentieel voordeel van hyperbare zuurstof is groter naarmate de behandeling vroeger wordt gestart. Idealiter wordt de behandeling gestart binnen 6 uur. Voordeel van behandeling met hyperbare zuurstof 12 uur na CO-intoxicatie is niet aangetoond [27].

Hyperbare zuurstoftherapie speelt mogelijk een rol in het voorkomen van laattijdige neuropsychologische symptomen. Tot op heden is er één studie die aantoonde dat een laattijdig neuropsychologisch syndroom meer voorkomt bij patiënten behandeld met normobare zuurstof dan bij patiënten behandeld met hyperbare zuurstof (46 versus 25 procent) [28]. Andere studies tonen geen voordeel aan van preventie van DNS door behandeling met hyperbare zuurstof [29 , 30].

Een systematische review toonde echter methodologische fouten in al deze studies [31]. Dit betekent dat het voorlopig moeilijk is om een definitief antwoord te geven op de vraag of de behandeling met hyperbare zuurstof de incidentie van DNS na CO-intoxicatie kan verminderen.

Aanvullend onderzoek is nodig om de rol van hyperbare zuurstof bij de behandeling van patiënten met koolmonoxidevergiftiging beter te definiëren, zo deze er al is.

Besluit

CO-intoxicatie komt frequent voor en kent vaak een dodelijke afloop. De toxiciteit van CO ontstaat enerzijds door weefselhypoxie en anderzijds door directe CO-gemedieerde schade op cellulair niveau. De symptomen van CO-intoxicatie zijn heel variabel en vooral aspecifiek, gaande van hoofdpijn en misselijkheid tot bewustzijnsverlies of dood. Gezien de afwezigheid van pathognomonische tekens is de diagnose vaak niet evident. Bedachtzaamheid van artsen is dan ook essentieel. De diagnose is gebaseerd op basis van (hetero)anamnese en klinisch onderzoek in combinatie met bepaling van carboxyhemoglobine. In de meeste gevallen is er geen goede correlatie tussen het gehalte carboxyhemoglobine enerzijds en de ernst van de symptomen anderzijds.

In 40 % van de patiënten met significante blootstelling aan CO, kan een laattijdig neuropsychologisch syndroom ontstaan. De behandeling van CO-intoxicatie bestaat meestal uit toediening van normobare zuurstof en eventueel hyperbare zuurstof in specifieke gevallen. De rol van behandeling met hyperbare zuurstof in voorkomen van laattijdige neuropsychologische symptomen bij CO-intoxicatie is omstrepen. De hier beschreven patiënte ontwikkelde late neurologische schade ondanks behandeling met hyperbare zuurstof.

Het aantal studies hieromtrent is beperkt waarbij slechts één studie een positief effect toont van behandeling van CO-intoxicatie met hyperbare zuurstof op incidentie van een laattijdig neuropsychologisch syndroom. Een systematische Cochrane review toont echter methodologische fouten in zowel positieve als negatieve studies. Verder onderzoek hieromtrent is dan ook aangewezen.

Auteurs

Liesbeth Vander Weyden

Afdeling geriatrie, UZLeuven

Afdeling geriatrie, UZ Leuven, Leuven

liesbeth.vanderweyden@uzleuven.be

liesbethvanderweyden@hotmail.com

Roxana-Maria Voigt

Afdeling cardiologie, UZLeuven

Afdeling Cardiologie, UZ Leuven, Leuven

Steven Boonen

Afdeling geriatrie, UZLeuven

Afdeling geriatrie, UZ Leuven, Leuven

Katleen Fagard

Afdeling geriatrie, UZLeuven

Afdeling geriatrie, UZ Leuven, Leuven

Eddy Dejaeger

Expertisecentrum Val- en fractuurpreventie Vlaanderen, Dienst Geriatrie, UZ Leuven

Dienst Geriatrie, UZ Leuven, Leuven

Expertisecentrum Val- en fractuurpreventie Vlaanderen, Leuven

Literatuurlijst

1. Doodsoorzakenstatistiek 2007–2011, Centraal Bureau voor de Statistiek; Landelijke Medische Registratie 2007–2011, Dutch Hospital Data; Letsel Informatie Systeem 2007–2011, VeiligheidNL; Letsellastmodel 2011, VeiligheidNL i.s.m. Erasmus Medisch Centrum; Bevolkingsstatistiek 2007–2012, Centraal Bureau voor de Statistiek.

2. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 1998;339:1603-10.1056/NEJM199811263392206
3. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin*. 1999;15:297-10.1016/S0749-0704(05)70056-7
4. CDC. Unintentional non-fire-related carbon monoxide exposures- United States 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:36
5. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32:613-10.3109/15563659409017973
6. Hampson NB, Hauff NM. Risk factors for short-term mortality from carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Crit Care Med*. 2008;36:2523-10.1097/CCM.0b013e31818419d8
7. Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Crit Care Med*. 1998;26:797-10.1097/00003246-199804000-00034
8. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:13660-10.1073/pnas.0405642101
9. Goldbaum LR, Ramirez RG, Absalon KB. What is the mechanism of carbon monoxide toxicity?. *Aviat Space Environ Med*. 1975;46:1289-
10. Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J Clin Invest*. 1992;90:1193-10.1172/JCI115980
11. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol*. 1990;68:997-
12. Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem Res Toxicol*. 1997;10:1023-10.1021/tx970041h
13. Harper A, Croft-Baker J. Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. *Age Ageing*. 2004;33:105-10.1093/ageing/afh038
14. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am*. 2004;22:985-10.1016/j.emc.2004.05.003
15. Seger D, Welch L. Carbon monoxide controversies: neuropsychologic testing, mechanism of toxicity, and hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med*. 1994;24:242-10.1016/S0196-0644(94)70136-9
16. Pont A de. [The guideline 'Treatment of acute carbon-monoxide poisoning' from doctors in clinics with a tank for hyperbaric ventilation]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:665-9.
17. Bozeman WP, Myers RA, Barish RA. Confirmation of the pulse oximetry gap in carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med*. 1997;30:608-10.1016/S0196-0644(97)70077-5
18. Tremper KK, Barker SJ. Pulse oximetry. *Anesthesiology*. 1989;70:98-10.1097/0000542-198901000-00019
19. Satran D, Henry CR, Adkinson C. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1513-10.1016/j.jacc.2005.01.044
20. Finelli PF, DiMario FJ. Hemorrhagic infarction in white matter following acute carbon monoxide poisoning. *Neurology*. 2004;63:1102-10.1212/01.WNL.0000138495.61717.86
21. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol*. 1983;40:433-10.1001/archneur.1983.04050070063016
22. Zagami AS, Lethlean AK, Mellick R. Delayed neurological deterioration following carbon monoxide poisoning: MRI findings. *J Neurol*. 1993;240:113-10.1007/BF00858727
23. Teksam M, Casey SO, Michel E. Diffusion-weighted MR imaging findings in carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology*. 2002;44:109-10.1007/s002340100639
24. Kim JH, Chang KH, Song IC. Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1592-
25. Chu K, Jung KH, Kim HJ. Diffusion-weighted MRI and 99mTc-HMPAO SPECT in delayed relapsing type of carbon monoxide poisoning: evidence of delayed cytotoxic edema. *Eur Neurol*. 2004;51:98-10.1159/000076536
26. Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, Jagoda AS. Clinical policy: critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med*. 2008;51(2):138-52. 10.1016/j.annemergmed.2007.10.012
27. Ziser A, Shupak A, Halpern P. Delayed hyperbaric oxygen treatment for acute carbon monoxide poisoning. *Br Med J*. (Clin Res Ed). 1984;289:960-10.1136/bmj.289.6450.960

28. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 2002;347:1057-10.1056/NEJMoa013121
29. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *Med J Aust*. 1999;170:203-
30. Annane D, Chadda K, Gajdos P. Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2011;37:486-10.1007/s00134-010-2093-0
31. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD002041.