



CONSÉQUENCES À LONG TERME DU TRAUMATISME CRÂNIEN: LES RÉSULTATS PARACLINIQUES

Thomas Geeraerts

Centre Hospitalier Universitaire Antoine Bécère, Service d'Anesthésie-Réanimation, 92141 Clamart Cedex. E.mail : thgeeraerts@hotmail.com

INTRODUCTION

Le traumatisme crânien (TC) est la cause la plus fréquente de handicap neurologique chez les sujets jeunes [1]. Ces séquelles peuvent survenir même en cas de TC jugé initialement mineur ou modéré. Des problèmes neurologiques persistants ont ainsi été décrits chez 7 à 33 % des patients après un TC modéré [2, 3]. En dehors des déficits neurologiques moteurs ou sensitifs induits par des lésions focales, les séquelles neurologiques à long terme (soit plus de six mois après le TC) sont marquées par les déficits cognitifs et psychiatriques. Ces séquelles sont souvent chroniques et peuvent influencer fortement la qualité de vie des patients. Par exemple, des modifications de l'humeur, de la personnalité ou des fonctions cognitives peuvent bouleverser la vie quotidienne de ces sujets et de leur entourage.

Des lésions anatomiques, comme une contusion frontale bilatérale, peuvent bien évidemment être responsables de séquelles neurologiques importantes. Toutefois, une grande majorité des traumatisés crâniens modérés, symptomatiques ou non, a un scanner cérébral normal [4]. Les avancées récentes dans l'exploration du système nerveux central, à la fois sur le plan de l'imagerie purement structurale mais aussi par les explorations fonctionnelles permettent aujourd'hui de mieux en comprendre la physiopathologie.

1. LES DÉFICITS NEUROCOGNITIFS À LONG TERME

Afin de mieux comprendre les paragraphes suivants, il paraît tout d'abord indispensable de décrire rapidement les principales séquelles neurocognitives survenant dans les suites d'un TC.

Les principales séquelles cognitives à long terme des TC mineurs ou modérés sont une altération de l'attention et de la mémoire, en particulier de la mémoire de travail, ainsi que des fonctions exécutives [5]. Les séquelles psychiatriques

sont également fréquentes, marquées par des perturbations de l'émotion et des comportements, avec des dépressions, des syndromes de stress post-traumatique, et une fréquence accrue d'agressivité et d'impulsivité [6].

2. L'IMAGERIE STRUCTURALE

L'imagerie structurale cérébrale permet l'exploration de la structure du cerveau, de son anatomie. Le scanner cérébral est l'examen le plus utilisé à la phase aiguë du TC pour quantifier l'étendue des lésions et poser l'indication de l'évacuation chirurgicale d'une collection intracérébrale, sous ou extradurale. Le scanner est facile d'accès, disponible rapidement et sans réelle contre-indication. **A distance du TC, sa sensibilité est acceptable pour dépister les zones hémisphériques contuses ayant évolué vers la nécrose, mais l'exploration de la fosse postérieure et du tronc cérébral reste encore aujourd'hui très imparfaite avec le scanner. Ces régions sont pourtant très souvent impliquées dans les handicaps neurologiques survenant après TC. De plus, les lésions axonales diffuses, présentes chez plus de 50 % des patients après un TC grave, ne sont que partiellement détectées par le scanner cérébral.** Ainsi, si à distance du TC, le scanner permet de détecter certaines causes de détérioration neurologique comme une hydrocéphalie chronique, une collection sous-durale persistante ou une atrophie cérébrale, **il apparaît nettement insuffisant pour explorer les lésions anatomiques profondes, probablement responsables d'une grande partie des séquelles à long terme.**

2.1. L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM) CONVENTIONNELLE

L'IRM permet une exploration plus précise de la substance blanche et grise, des noyaux gris centraux, de l'hippocampe et du tronc cérébral [7]. Elle nécessite le respect de certaines précautions et contre-indications et pose parfois des problèmes de disponibilité. Les séquences conventionnelles « utiles » chez le traumatisé crânien sont : les séquences T2* (T2 écho de gradient), les séquences FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery), et les séquences T1 sans et après injection de gadolinium. Les séquences T2* (ou T2 écho de gradient) permettent de visualiser les hémorragies cérébrales, les gros hématomes aussi bien que les petites hémorragies pétéchiiales des lésions axonales diffuses (hypersignal) [8]. L'IRM est plus sensible que le scanner pour détecter les lésions axonales diffuses [9]. Ces lésions axonales diffuses sont probablement une des causes principales de mauvais pronostic neurologique [10]. Quand elles sont situées dans le tronc cérébral (pont et mésencéphale), elles sont associées à un mauvais pronostic neurologique (absence de réveil), surtout si elles sont bilatérales et symétriques [11 - 13]. La présence de lésions axonales diffuses dans les faisceaux de la substance blanche, et en particulier dans le corps calleux (siège de la communication inter-hémisphérique) a été impliquée dans l'altération des processus cognitifs rapides [14]. Par ailleurs les lésions de la substance grise sont également fréquentes après TC. Chez des patients ayant survécu à un TC grave ou modéré, et pour lesquels les séquelles neurocognitives étaient principalement des troubles de l'attention et de l'apprentissage, l'IRM structurale retrouvait une réduction de la densité de la substance grise dans la partie basale du lobe frontal (basal forebrain), de l'hippocampe, de l'insula et du thalamus [15]. Ces lésions

suggèrent une atteinte des voies cholinergiques (cortex et noyau gris centraux) expliquant au moins en partie la symptomatologie fonctionnelle.

2.2. L'IRM DE DIFFUSION

L'IRM de diffusion est un outil capable de caractériser les lésions secondaires et de différencier les œdèmes intracellulaires et extra-cellulaires [16]. L'imagerie de diffusion met en évidence, in vivo, les modifications pathologiques des mouvements des molécules d'eau (mouvements restreints ou augmentés) essentiellement dans l'espace interstitiel ou extra-cellulaire [17, 18]. La diffusion des molécules d'eau est restreinte au sein de l'œdème intracellulaire en raison du gonflement cellulaire et de la réduction consécutive des espaces extra-cellulaires. Dans l'œdème extra-cellulaire, la diffusion des molécules d'eau est augmentée par gonflement des espaces extra-cellulaires [19, 20]. La résolution des séquences de diffusion s'est améliorée récemment par l'augmentation du champ magnétique. Pour s'affranchir des artéfacts liés au choix arbitraire de l'axe de mesure, trois axes de mesure perpendiculaires sont utilisés et les signaux mesurés selon chaque axe sont moyennés ; la moyenne obtenue, appelée ADC ou CDA (coefficient de diffusion apparent) d'une ou plusieurs régions d'intérêt (ROI). Il est possible de restituer une image paramétrique reflétant la diffusion (estimée par l'ADC) de chaque voxel. L'image obtenue s'appelle la cartographie de diffusion.

Dans le parenchyme cérébral, la diffusion est rarement isotropique, c'est-à-dire équivalente dans toutes les directions de l'espace. La mobilité des molécules peut ne pas être la même dans toutes les directions. Cette « anisotropie » peut être le résultat de réarrangements moléculaires au sein du tissu étudié ou de la présence d'obstacle qui limite le mouvement dans certaines directions. Dans la substance blanche, la diffusion est facilitée le long des fibres et restreinte perpendiculairement à celles-ci. Elle dépend de la microarchitecture tissulaire de l'orientation géométrique des fibres. La diffusion est alors dite anisotropique. L'anisotropie peut être détectée en observant les variations de diffusion quand la direction du gradient change. Le degré d'anisotropie représente la variété des déplacements moléculaires dans un espace donné. Il est en relation avec la présence de structures orientées. L'anisotropie fractionnelle représente la fraction de l'amplitude de la diffusion (équivalent à une déviation standard du signal). Des valeurs proches de 1, témoignent d'une région où la diffusion se fait majoritairement dans une direction. Ce paramètre est très hétérogène dans le parenchyme cérébral du fait de la variation des structures cérébrales.

Lorsqu'une lésion axonale survient, la diffusion le long de l'axone diminue, alors que la diffusion perpendiculaire à l'axone augmente. Ainsi, une diminution de la diffusion axiale avec augmentation de la diffusion radiale se traduira par une réduction de l'anisotropie mais par peu de changement de la diffusion moyenne. La présence d'eau dans le milieu extra-cellulaire conduit à une augmentation de la diffusion de l'eau dans un axe perpendiculaire à la fibre nerveuse, et donc à une augmentation de l'anisotropie fractionnelle.

Plus de 11 mois après le TC, des anomalies de la substance blanche ont été mises en évidence en tenseur de diffusion [21] alors que l'IRM conventionnelle était considérée comme normale. Dans la substance blanche apparaissant anatomiquement normale, une réduction de l'anisotropie fractionnelle a été observée, suggérant une perte d'intégrité de la membrane des axones. Dans le corps

calleux et la substance blanche périventriculaire, une réduction de l'anisotropie fractionnelle a également été observée plus de six mois après TC suggérant là aussi la présence de lésions axonales [22]. Un traitement informatique sophistiqué de la cartographie de la diffusion de l'eau dans la substance blanche permet de réaliser une tractographie des fibres (ou tracking de fibres). On peut ainsi obtenir des images des voies de communication. Si cette technologie semble très prometteuse, l'analyse de ces données reste toutefois encore difficile, et il n'existe pas encore d'études permettant de mettre en relation des anomalies des fibres avec des séquelles neurocognitives.

2.3. LA SPECTROSCOPIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

La neurochimie réalisée par spectroscopie de résonance magnétique (SRM) du proton *in vivo* dans le cerveau humain apparaît comme un outil de choix dans l'exploration métabolique non-invasive. Par différentes techniques, la SRM permet de visualiser les informations via les fréquences de résonance des protons des autres métabolites en supprimant le signal provenant des protons de l'eau. Ainsi est obtenue, non plus une localisation spatiale des tissus comme c'est le cas en IRM, mais une image de l'environnement chimique de ces tissus. L'acquisition des spectres de SRM est réalisée au cours d'un examen d'imagerie, à partir d'une zone d'intérêt préalablement choisie sur l'IRM. Sur un spectre proton du cerveau, on détecte un marqueur spécifique des neurones : le N-acétyl-aspartate (NAA). Le spectre de SRM contient également le signal d'un marqueur spécifique d'activité gliale, le myo-inositol, qui est un osmolyte cérébral majeur (Tableau). La SRM permet également d'observer le signal de la choline (Chol) impliquée dans le métabolisme et la structure des phospholipides membranaires (phosphatidylcholine et sphingomyéline). Des signaux de molécules du métabolisme énergétique comme la créatine et la phosphocréatine, du lactate ou d'acides aminés tels que le glutamate, l'aspartate, la glutamine, la taurine (Tau) sont également présents sur le spectre, selon le type de séquence d'acquisition utilisée. Grâce à l'ensemble des données disponibles sur les spectres de SRM, il est possible de définir les modalités biochimiques de la souffrance d'un cerveau lésé.

Des études conduites chez les TC modérés ou graves suggèrent que la spectroscopie est corrélée aux perturbations neurocognitives à long terme. Dans la substance blanche, le NAA reste à des valeurs basses plus de six mois après le traumatisme chez les TC graves, alors qu'il se normalise rapidement chez les TC modérés ou légers [23]. Un rapport NAA/créatine bas semble être un bon indicateur d'un mauvais pronostic neurologique en particulier lorsqu'il est observé dans les lobes frontaux, le corps calleux, le thalamus ou le pont [9, 23 - 25]. Sur un collectif de 14 patients en état végétatif persistant six à huit mois après TC et comparé à un groupe de volontaires sains, Uzan et al ont retrouvé un rapport

NAA/créatine significativement plus bas dans les thalami [26]. Ces taux restaient bas chez les patients chez qui l'état végétatif allait persister au long cours.

Tableau

Résumé des composés visibles sur le spectre du proton en SRM du cerveau

Composés	Abréviations	Rôle biologique
N-Acétyl aspartate	NAA	Marqueur neuronal. D'autres composés avec groupes N-acétyle contribuent au signal (NAAG).
Créatine/phosphocréatine	Cr	Source de phosphate pour convertir ADP en ATP
Choline	Cho	Somme des signaux de tous les dérivés de la choline dont le neurotransmetteur acétylcholine, les dérivés de la phosphatidylcholine membranaire et la bétaine
myo-Inositol	ml	Marqueur glial
Glutamate	Glu	Neurotransmetteur d'excitation
Glutamine	Gln	Produit de la réaction de Glu avec l'ammoniac. Régulateur de Glu et détoxification. Les signaux de Gln et Glu ne sont pas distinguables et sont notés Glx
Glucose	Glc	Source d'énergie
Lactate	Lac	Produit final de la glycolyse anaérobie
Acide γ -amino butyrique	GABA	Neurotransmetteur

3. LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

L'imagerie fonctionnelle, c'est-à-dire que la fonction du cerveau permet une caractérisation individuelle de la physiopathologie, patient par patient. L'analyse fonctionnelle repose sur l'étude de certains paramètres (activité électrique corticale, métabolisme du glucose, modification du débit sanguin cérébral) pour lesquels on suppose une relation étroite avec l'activation cérébrale. Cette approche pourrait conduire à une amélioration de la prédiction du devenir et des séquelles neurologiques après TC.

3.1. L'ÉLECTROPHYSIOLOGIE

L'électrophysiologie trouve son intérêt dans l'exploration des comas persistants. Cependant, les données encourageantes de la littérature concernant l'utilisation de l'électrophysiologie dans l'exploration des comas post-anoxiques (en particulier des potentiels évoqués auditifs ou PEA) ne sont pas extrapolables aux comas d'origine traumatique. L'observation d'une activité de l'électroencéphalogramme compatible avec une intégration cognitive après diverses stimulations permet d'identifier des processus conscients et donc de pouvoir espérer une évolution favorable. Toutefois, dans de nombreux cas, l'interprétation de ces signaux reste très difficile et encore aujourd'hui affaire de spécialistes.

3.2. L'IRM FONCTIONNELLE

L'IRM fonctionnelle (fMRI) permet l'étude de l'activation neuronale. La séquence BOLD (blood oxygen level dependent) est la plus utilisée. Les modifications locales du débit sanguin cérébral conduisent à une réduction de la concentration en déoxy-hémoglobine détectable par la mesure des variations de gradient de champ magnétique. L'hypothèse principale de la fMRI est que les modifications d'activité cérébrale sont accompagnées de modifications de débit sanguin local. Ainsi les réponses fonctionnelles à diverses stimulations (sensorielles ou purement cognitives) peuvent être étudiées.

Chez des TC initialement graves ou modérés, la présence à distance du traumatisme de perturbations de la mémoire de travail est associée à des anomalies de la modification du débit sanguin dans les lobes frontaux lors d'épreuve de mémorisation [27 - 30]. L'exploration des patients à l'état de conscience minimal ou en état végétatif persistant est probablement une des grandes avancées de l'IRM fonctionnelle [31]. La comparaison de l'activation corticale au repos et lors de stimuli standardisés, avec difficulté croissante (comme par exemple l'appel de son nom, l'écoute d'une musique, le fait d'imaginer jouer au tennis ou de réaliser une navigation spatiale) permet d'estimer la complexité de la réponse corticale en réponse à la stimulation et donc de l'intégration corticale. Cependant cette méthode possède de nombreuses limites. En particulier, après TC, des modifications anatomiques importantes peuvent survenir (contusion, hématome, nécrose) rendant difficile l'analyse des modifications de signal de fMRI et en particulier sa comparaison à des patients sains et donc par définition présentant une anatomie cérébrale normale. Par ailleurs, la présence fréquente de faux négatifs doit rendre prudent sur les conclusions de cet examen [32]. Un examen négatif ne doit donc jamais faire conclure à l'absence de conscience ou à l'impossibilité d'évolution neurologique. La présence d'un résultat positif (activation corticale concordante et synchrone avec la stimulation) permet par contre de détecter de façon fiable une conscience, à des niveaux variables selon les stimuli et les sujets.

3.3. LE PET ET SPECT

La tomographie par émission de positon (PET) et la tomographie par émission monophotonique (SPECT) permettent la mesure et la quantification de l'accumulation intracérébrale de radio-isotopes. Des molécules marquées radio-activement et passant la barrière hémato-encéphalique peuvent être utilisées pour quantifier, entre autres, le débit sanguin cérébral (oxygène marqué en PET, ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine oxide (HMPAO) ou ^{123}I -amphetamine en SPECT), ou la consommation cérébrale en glucose (18-fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) en PET). Ces techniques permettent in vivo une quantification des paramètres mesurés. On peut par exemple estimer par des données chiffrées et comparables selon les sujets les modifications du débit sanguin cérébral, et étudier leur évolution dans le temps dans la période post-traumatique.

Les patients ayant subi un TC grave ou modéré présentent à distance du TC une réduction globale de la consommation cérébrale en glucose que ne récupèrent pas les patients dont l'évolution neurologique est défavorable [33]. Trois à douze mois après un TC mineur, les patients présentant des troubles de l'attention et de la concentration ainsi que des troubles de la mémoire, ont en imagerie par PET une réduction de la consommation du glucose dans les régions temporales

et frontales [34]. Le ^{18}F FDG PET semble donc être intéressant pour quantifier la récupération des patients ayant présenté un TC. La récupération fonctionnelle semble en effet être liée à la normalisation de la consommation cérébrale en glucose [35]. L'imagerie en PET et en SPECT permet également une étude in vivo de la neurotransmission, en particulier les molécules permettant l'analyse de la transmission dopaminergique et sérotoninergique sont disponibles [36]. Ces études à venir semblent d'un très grand intérêt dans le suivi des patients ayant présenté un TC et présentant des séquelles neurologiques.

De même, la quantification de la perte neuronale est aujourd'hui possible en PET et en SPECT. En particulier, l'utilisation d'un marqueur ligand des récepteurs aux benzodiazépine / γ -aminobutyric acid (GABA), le flumazenil marqué (^{11}C -flumazenil) permet l'estimation et la quantification de l'intégrité neuronale. Ce marqueur a été utilisé dans les accidents vasculaires ischémiques pour estimer l'étendue des dommages cérébraux irréversibles [37, 38]. L'utilisation de telles méthodes quantitatives apparaît bien évidemment très intéressante pour quantifier la mort neuronale après TC et la corréliser aux séquences neurologiques. Cependant, ici encore les études concernant les séquelles neurologiques à long terme des TC manquent à l'heure actuelle.

CONCLUSION

Du fait de l'hétérogénéité et de la complexité des lésions induites par le TC, la compréhension des mécanismes physiopathologiques des séquelles à long terme du TC reste encore très imparfaite. Il semble que les atteintes symétriques et bilatérales du tronc soient associées à une mauvaise évolution neurologique à long terme. La présence de lésions axonales diffuses est également facteur de mauvais pronostic. Cependant, au-delà de ces lésions purement anatomiques, une altération fonctionnelle cérébrale post-traumatique est possible à distance du TC. Elles sont également associées à une mauvaise évolution clinique. Il est probable que les progrès futurs viendront de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, avec une analyse exhaustive, patient par patient et signe fonctionnel par signe fonctionnel. La découverte de cibles thérapeutiques potentielles comme les perturbations du métabolisme énergétique cérébral ou de la neurotransmission, ainsi que la vérification in vivo et à l'échelle moléculaire chez l'homme de l'efficacité de certains médicaments grâce au PET ou l'IRM fonctionnelle, permettront probablement d'optimiser la prise en charge thérapeutique. Les techniques aujourd'hui disponibles permettent une exploration fiable des conséquences à long terme du TC et en particulier de leur relation avec la gravité initiale et les thérapeutiques mises en jeu durant la phase initiale. Cette analyse, fondamentale pour mieux appréhender les conséquences des thérapeutiques que nous engageons durant la réanimation des TC, reste toutefois encore à réaliser.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet* 2000;356:923-929.
- [2] Alexander MP. Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Neurology* 1995;45:1253-1260
- [3] Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Boll TJ, Jane JA. Disability caused by minor head injury. *Neurosurgery* 1981;9:221-228

- [4] Borg J, Holm L, Cassidy JD, et al. Diagnostic procedures in mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med* 2004;61-75
- [5] Hellawell DJ, Taylor RT, Pentland B. Cognitive and psychosocial outcome following moderate or severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 1999;13:489-504
- [6] Salmund CH, Sahakian BJ. Cognitive outcome in traumatic brain injury survivors. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:111-116
- [7] Jenkins A, Teasdale G, Hadley MD, Macpherson P, Rowan JO. Brain lesions detected by magnetic resonance imaging in mild and severe head injuries. *Lancet* 1986; 2:445-446
- [8] Pasco-Papon A, Darabi D, Mas-Caradec MC, et al. Conventional and diffusion magnetic resonance imaging in the acute phase of severe traumatic brain injury. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:510-515
- [9] Garnett MR, Blamire AM, Corkill RG, Cadoux-Hudson TA, Rajagopalan B, Styles P. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. *Brain* 2000;123:2046-2054
- [10] Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 2003;126:1524-1536
- [11] Firsching R, Woischneck D, Diedrich M, et al. Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. *J Neurosurg* 1998;89:707-712
- [12] Kampfl A, Schmutzhard E, Franz G, et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 1998;351:1763-1767
- [13] Pierallini A, Pantano P, Fantozzi LM, et al. Correlation between MRI findings and long-term outcome in patients with severe brain trauma. *Neuroradiology* 2000;42:860-867
- [14] Mathias JL, Bigler ED, Jones NR, et al. Neuropsychological and information processing performance and its relationship to white matter changes following moderate and severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Appl Neuropsychol* 2004;11:134-152
- [15] Salmund CH, Chatfield DA, Menon DK, Pickard JD, Sahakian BJ. Cognitive sequelae of head injury: involvement of basal forebrain and associated structures. *Brain* 2005; 128:189-200
- [16] Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217:331-345
- [17] Huisman TA. Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol* 2003;13:2283-2297
- [18] Huisman TA, Sorensen AG, Hergan K, Gonzalez RG, Schaefer PW. Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:5-11
- [19] Marmarou A, Portella G, Barzo P, et al. Distinguishing between cellular and vasogenic edema in head injured patients with focal lesions using magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:349-351
- [20] Portella G, Beaumont A, Corwin F, Fatouros P, Marmarou A. Characterizing edema associated with cortical contusion and secondary insult using magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:273-275
- [21] Rugg-Gunn FJ, Symms MR, Barker GJ, Greenwood R, Duncan JS. Diffusion imaging shows abnormalities after blunt head trauma when conventional magnetic resonance imaging is normal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:530-533
- [22] Kumar R, Husain M, Gupta RK, et al. Serial Changes in the White Matter Diffusion Tensor Imaging Metrics in Moderate Traumatic Brain Injury and Correlation with Neuro-Cognitive Function. *J Neurotrauma* 2009
- [23] Friedman SD, Brooks WM, Jung RE, Hart BL, Yeo RA. Proton MR spectroscopic findings correspond to neuropsychological function in traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1879-1885
- [24] Marino S, Zei E, Battaglini M, et al. Acute metabolic brain changes following traumatic brain injury and their relevance to clinical severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:501-507
- [25] Ricci R, Barbarella G, Musi P, Boldrini P, Trevisan C, Basaglia N. Localised proton MR spectroscopy of brain metabolism changes in vegetative patients. *Neuroradiology* 1997;39:313-319
- [26] Uzan M, Albayram S, Dashti SG, Aydin S, Hanci M, Kuday C. Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:33-38

- [27] Christodoulou C, DeLuca J, Ricker JH, et al. Functional magnetic resonance imaging of working memory impairment after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:161-168
- [28] Scheibel RS, Pearson DA, Faria LP, et al. An fMRI study of executive functioning after severe diffuse TBI. *Brain Inj* 2003;17:919-930
- [29] Sanchez-Carrion R, Fernandez-Espejo D, Junque C, et al. A longitudinal fMRI study of working memory in severe TBI patients with diffuse axonal injury. *Neuroimage* 2008;43:421-429
- [30] Sanchez-Carrion R, Gomez PV, Junque C, et al. Frontal hypoactivation on functional magnetic resonance imaging in working memory after severe diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2008;25:479-494
- [31] Owen AM, Coleman MR. Functional MRI in disorders of consciousness: advantages and limitations. *Curr Opin Neurol* 2007;20:632-637
- [32] Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Using functional magnetic resonance imaging to detect covert awareness in the vegetative state. *Arch Neurol* 2007;64:1098-1102
- [33] Bergsneider M, Hovda DA, Lee SM, et al. Dissociation of cerebral glucose metabolism and level of consciousness during the period of metabolic depression following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:389-401
- [34] Humayun MS, Presty SK, Lafrance ND, et al. Local cerebral glucose abnormalities in mild closed head injured patients with cognitive impairments. *Nucl Med Commun* 1989;10:335-344
- [35] Bergsneider M, Hovda DA, McArthur DL, et al. Metabolic recovery following human traumatic brain injury based on FDG-PET: time course and relationship to neurological disability. *J Head Trauma Rehabil* 2001; 16:135-148
- [36] Heiss WD, Herholz K. Brain receptor imaging. *J Nucl Med* 2006; 47:302-312
- [37] Heiss WD, Graf R, Fujita T, et al. Early detection of irreversibly damaged ischemic tissue by flumazenil positron emission tomography in cats. *Stroke* 1997;28:2045-2051
- [38] Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: a new approach. *Brain* 2001;124:2-4