

Original Article

급성 저산소뇌병증의 예후 예측인자로서 확산강조영상의 역할

서울대학교 의과대학 신경과학교실¹, 분당서울대학교병원 신경과², 서울특별시보라매병원 신경과³, 하워드힐병원 신경과⁴

김진수^{1,2} · 노원영¹ · 임재성³ · 김선정⁴ · 윤창호^{1,2} · 박성호^{1,2}

Role of Diffusion-Weighted Imaging as a Prognostic Indicator in Acute Hypoxic Encephalopathy

Jin-Soo Kim^{1,2}, Won-Young Noh¹, Jae-Sung Lim³, Seon-Jeong Kim⁴, Chang-Ho Yun^{1,2}, Seong-Ho Park^{1,2}

¹Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ³Department of Neurology, Seoul National University Boramae Hospital, Seoul; ⁴Department of Neurology, Howard Hill Hospital, Yongin, Korea

Background: Diffusion-weighted image (DWI) might be useful to predict the prognosis of acute hypoxic encephalopathy. The aim of our study was to test whether the early change and extent of DWI abnormalities can be an indicator of the clinical outcome of hypoxic encephalopathy. **Methods:** Forty-four patients who were diagnosed as hypoxic encephalopathy due to the cardiorespiratory arrest were retrospectively identified. Clinical variables were determined, and the DWI abnormalities were counted by four areas: cortex, subcortical white matter, cerebellum and deep grey matter, and were divided into three groups by the extent of lesions. Prognosis was classified as 'poor' (Glasgow coma scale (GSC) at 30 days after arrest <9 or death) and 'good' (GSC at 30 days after arrest \geq 9). **Results:** GCS at day 3 ($p<0.001$), presence of seizure ($p=0.01$), and presence of lesion ($p<0.001$) were significantly different in prognosis, but statistically there is no association with the extent of lesions and prognosis ($p=0.26$). **Conclusions:** Presence of early DWI changes could predict the clinical outcome of hypoxic encephalopathy after cardiorespiratory arrest.

Key Words: Hypoxic encephalopathy, Diffusion-weighted image, Prognosis

Received 14 January 2013; received in revised form 28 June 2013; accepted 16 August 2013.

서 론

신경과 의사들은 여러 가지 원인에 의해 발생한 저산소 뇌병증(hypoxic encephalopathy) 환자의 예후에 대해 자주 문의를 받는다. 성인에서 저산소뇌병증의 가장 흔한 원인은 심장정지(cardiac arrest)인데, 이는 사망률이 60-85%이며 생존자 중 50%가 영구적인 신경학적 장애가 남을 정도로 예후가 나쁘고, 약 10%의 환자만이 심장정지 이전 상태를 회복한다고 알려져 있다.^{1,2} 하지만 최근 수년간 저체온요법(therapeutic hypothermia)을 포함한 여러 치료 방법

Address for correspondence;

Seong-Ho Park

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital,
82 Gumi-ro 173Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7461 Fax: +82-31-787-4059

E-mail: nrpsh@snu.ac.kr

*This study was supported by grant no 02-2011-044 from the SNUBH Research Fund.

의 발전으로 심장정지 이후 예후가 좋은 환자들이 늘고 있어, 환자 치료 및 보호자 상담에 초기 예후 판단이 점차 중요해지고 있다.^{3,4} 이전 연구 결과에 의하면, 저산소뇌병증 초기에 예후를 예측할 수 있는 인자들로 신경학적진찰, 뇌파검사, 유발전위검사, 혈청검사, 그리고 신경영상이 있다.^{5,6} 그러나 실제 임상 경험에 비추어 볼 때, 신경학적진찰과 뇌파검사는 심폐소생술과 저체온요법에 사용하는 진정제나 신경근차단에 의해 영향을 받는다.^{7,9} 유발전위검사와 혈청검사는 환자 상태나 검사 실행 제한으로 인해 검사 자체가 불가능한 경우가 많으며, 결과 역시 민감도가 낮고 위양성이 많다.¹⁰⁻¹² 따라서, 신뢰 가능한 객관적 지표의 필요성이 대두되고 있다. 그 중 하나가 뇌신경영상, 특히 확산강조영상(diffusion-weighted image)과 액체감쇠역전회복영상(fluid attenuated inversion recovery image)의 초기 변화이다. 이전 연구 결과들에 의하면, 확산강조영상에서 병터가 광범위할수록 예후가 좋지 않다.^{6,13-16} 또한 확산강조영상에서 확인된 병터의 위치와 상관없이 병터 유무가 예후와 관련 있다는 최근 연구도 있다.¹⁷ 이에 본 연구를 통해 초기 확산강조영상에서 보이는 병터의 위치와 범위가 예후 평가에 도움이 되는지 알아보고, 또한 저산소뇌병증 환자의 예후에 영향을 주는 다른 인자들에 대해 확인하고자 한다.

대상과 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2011년 1월까지 분당서울대학교병원에 내원하여 저산소뇌병증(진단코드 G931, 한국표준질병사인분류 6차 개정판)을 진단받은 환자들 중, 사건 발생 10일

이내에 확산강조영상을 하고 30일째 경과기록이 있는 자를 대상으로 하였다.

확산강조영상을 하지 않았거나 저산소 사건 후 10일이 지나 검사한 환자는 제외하였고, 사건발생이 불명확하거나 사건 발생 후 수일이 지나 내원하여 그 동안의 임상경과를 알 수 없는 자, 그리고 내원 후 30일 이내에 타병원으로 전원하여 임상 경과기록이 없는 자는 제외하였다.

2. 방법

사건 발생 후 30일째 글래스고 혼수척도(Glasgow coma scale, GCS) 또는 30일 이내 사망 여부를 예후 척도로 사용하였다. 환자의 나이, 성별, 이전 과거력, 저산소뇌병증의 원인, 사건 발생 장소, 사건 당일과 3일째 GCS 점수, 경련 발작 유무, 저체온요법 여부, 자발적 순환소생(return of spontaneous circulation, ROSC) 이후 확산강조영상 촬영까지의 시간을 의무기록을 이용하여 후향적으로 조사하였다.

저산소뇌병증의 원인은 크게 심장정지(cardiac arrest)에 의한 순환정지(circulatory arrest), 호흡정지(respiratory arrest)에 의한 저산소혈증 호흡부전(hypoxemic respiratory failure), 대량출혈에 따른 빈혈저산소증(anemic hypoxia), 그리고 원인불명인 경우, 총 4가지로 나누어 분류하였다. 사건 발생 장소는 원내(In hospital)와 원외(out of hospital)로 구분하였다.

확산강조영상에서 병터의 개수는 크게 피질(cortex), 피질하백질(subcortical white matter), 소뇌(cerebellum), 심부회질(deep gray matter)의 4군데로 나누어 확인하였다. 뇌줄기(brainstem)에 병터가 있는 환자는 한 명도 없었다. 피질하백질이나 소뇌에만 병터가 국한된 환자는 없었으며, 소뇌에 병터가 있는 환자는 모두 피질에 병터가 같이 있었다.

Table 1. Categorization of patients according to the distribution of lesions on the diffusion-weighted image

Location of lesion	n	Number of lesion (n)	Extent of lesion (n)
None	19	0 (19)	None (19)
Ctx only	3	1 (5)	Group I (7)
DG only	2		
Ctx + Cbll	2	2 (12)	Group II (12)
Ctx + WM	1		
DG + WM	1		
Ctx + DG	8	3 (3)	Group III (6)
Ctx + DG + Cbll	2		
Ctx + DG + WM	1	4 (5)	
Ctx + DG + WM + Cbll	5		

Ctx; cortex, DG; deep gray matter, WM; subcortical white matter, Cbll; cerebellum.

따라서 피질과 심부회질, 피질하백질 세 곳 중 한 곳에만 병터가 국한된 경우를 그룹 I, 두 곳에 병터가 있는 경우 그룹 II, 세 곳 모두 병터가 있는 경우 그룹 III로 분류하여 병터의 범위에 따라 예후가 달라지는지 조사하였다(Table 1). 병터의 유무 판정은 본원 영상의학과 교수진의 판독을 기초로 신경과 전문의가 재확인하였으며, 사건 발생 후 10일 이내에 확산강조영상을 여러 번 촬영하였을 경우 가장 처음 찍은 영상만 연구에 포함하였다.

예후는 일반 기준에 따라 사건 발생 후 30일째 GCS가 9점 이상인 경우 좋은 것으로, 9점 미만이거나 30일 이전에 사망한 경우 나쁜 것으로 분류하였다. 그리고 30일 이전에 사망한 환자의 경우 30일째 GCS를 0점으로 계산하였다.

본 연구는 병원 임상연구윤리위원회의 사전 연구심사 승인을 받은 후부터 진행하였다.

3. 통계분석

연속형 변수는 독립 *t*검정을, 범주형 변수는 카이제곱검정(chi-square test) 또는 피셔의 정확검정(Fisher's Exact test)을 하였다. 정규분포를 따르지 않는 경우 연속형 변수는 맨휘트니검정(Mann-Whitney test)을 하였다. 통계적 유의성

은 유의수준 0.05로 양측검정을 하였다. 단변량분석에서 유의수준 0.10 미만인 인자들을 대상으로 단순로지스틱회귀분석을 하여 교차비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(95% CI)을 확인하였다. 다변량분석은 각 군에 해당되는 대상자 중 일부가 너무 적어(n=2) 정확한 분석이 되지 않아 본문에 기술하지 않았다.

통계 분석은 SPSS (version 18.0; SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

결 과

1. 일반적인 지표

앞서 기술한 기준에 의해, 총 44명의 저산소뇌병증 환자를 확인하였으며, 일반적인 특성은 표 2에 정리하였다. 예후가 좋았던 환자는 16명(36.36%), 나빴던 환자는 28명(63.64%)이며, 그 중 30일 이전에 사망한 환자는 5명(17.86%)이었다.

이전에 고혈압을 진단받았던 환자는 15명(34.09%), 당뇨병은 6명(13.64%)이었으며, 심장질환 2명(4.55%), 암 2명(4.55%), 신경계질환을 앓고 있던 환자가 7명(15.91%)이었다. 신경계질환의 종류로는 뇌출혈(1명), 뇌경색(2명), 파킨

Table 2. General characteristics

	Total (n=44)	Good Px (n=16)	Poor Px (n=28)	<i>p</i> -value
Age (yr)	54.40±16.47	48.50±14.01	57.79±17.46	0.08
Male (n)	34 (77.27%)	12 (75%)	22 (78.57%)	0.99
Arrest type				0.32
Cardiac arrest	26 (59.09%)	9 (56.25%)	17 (60.71%)	
Respiratory arrest	14 (31.82%)	5 (31.25%)	9 (32.14%)	
Anemic hypoxic	2 (4.55%)	2 (12.50%)	0	
Unknown	2 (4.55%)	0	2 (7.14%)	
Arrest place-Out H. (n)	31 (70.45%)	11 (68.75%)	20 (71.43%)	0.99
Initial GCS score	3.84±1.64	4.38±2.25	3.54±1.11	0.10
GCS score at day 3	4.77±3.51	8.88±2.34	3.07±0.77	<0.001*
Time to DWI after ROSC (day)	2.45±2.18	3.09±2.70	2.08±1.76	0.14
Seizure (n)	17 (38.64%)	2 (12.50%)	15 (53.57%)	0.01*
Hypothermia (n)	13 (29.55%)	6 (37.50%)	7 (25%)	0.50
Lesion positive (n)	25 (56.82%)	2 (12.50%)	23 (82.14%)	<0.001*
Extent of lesion				0.26
Group I (n)	7	1	6	
Group II (n)	12	0	12	
Group III (n)	6	1	5	

**p*<0.05.

n; number, Px; prognosis, Out H.; out of hospital, GCS; Glasgow coma scale, DWI; Diffusion weighted image, ROSC; return of spontaneous circulation.

손증(3명), 헌팅턴병(1명)이 있었다. 파킨슨증을 보인 환자 중 1명은 뇌전증도 앓고 있었다.

확산강조영상에서 병터가 없는 환자는 19명(43.18%), 병터가 있는 환자는 25명(56.82%)이었고, 병터의 개수로 나누어 보면 네 곳 중 한 곳에만 병터가 있는 환자는 5명(11.36%), 두 곳에 병터가 있는 환자는 12명(27.27%), 세 곳은 3명(6.82%), 네 곳 모두 병터가 있는 환자는 5명(11.36%)이었다. 병터의 범위로 볼 때 그룹 I은 7명(15.91%), 그룹 II는 12명(27.27%)이었으며, 그룹 III는 6명(13.64%)이었다 (Table 1). 모든 경련발작은 저산소 사건 이후 3일 이내에 발생하였다.

2. 통계학적 지표

크게 예후가 좋았던 군(Good Prognosis)과 나빴던 군(Poor Prognosis)으로 나누어 비교 분석하였다(Table 2). 두 군간의 성별, 저산소뇌병증의 원인, 사건 발생 장소, 내원 당일 GCS, 자발적 순환소생 이후 확산강조영상 촬영까지의 시간, 저체온요법 여부는 차이가 없었고, 사건 발생 3일째 GCS점수($p<0.001$)와 경련 발생 유무($p=0.01$), 그리고 병터의 유무($p<0.001$)가 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 병터의 범위에 따른 그룹 간의 예후 차이를 비교하였고, 병터가 없는 군과 병터가 있는 군간의 예후 차이는 뚜렷하였으나($p<0.001$), 병터의 범위에 따른(group I, II, III) 예후 차이는 없었다($p=0.26$). 또한 예후가 나빴던 군이 좋았던 군보다 나이가 많은 경향을 보였으나($p=0.08$) 통계적으로 유의하지는 않았다. 참고로 병터의 유무에 따른 경련 발생 여부는 차이가 없었다($p=0.54$).

확산강조영상을 얻을 때 7명(15.9%)의 환자는 3테슬라를 사용하였고 나머지 환자는 1.5테슬라를 사용하였다(Table 3). 테슬라(T) 종류에 따른 병터 유무 차이($p=0.68$)는 없었으나 3T를 사용한 군에서 1.5T를 사용한 군보다 병터의 개수가 많은 경향이 있었다($p=0.09$).

단순로지스틱회귀분석 결과(Table 4), 나이가 많을수록, 사건 발생 3일째 GCS점수가 낮을수록, 그리고 경련이 발생한 경우, 병터가 있는 경우에 예후가 나빴으며, 특히 병터의 유무(OR=32.20)가 나이, 사건 발생 3일째 GCS점수 혹은 경련의 유무에 비해 예후와 더 큰 연관이 있는 인자임을 알 수 있었다.

Table 3. Characteristics of lesion by MRI tesla (T)

	MRI 1.5T (n=37)	MRI 3T (n=7)	p-value
Lesion positive (n)	20 (54.05%)	5 (71.43%)	0.68
Number of lesion (n)	1.16±1.30	2.14±1.68	0.09

고 찰

본 연구는 저산소뇌병증 초기에 예후를 예측할 수 있는 인자들 중, 특히 확산강조영상에서 보이는 병터의 유무 및 범위와 사건 발생 30일째 예후와의 연관성을 알아본 연구이다.

신경영상 외에 저산소뇌병증 초기에 예후를 예측할 수 있는 다른 인자들로는 신경학적진찰, 뇌파검사, 유발전위검사, 혈청검사 등이 있다. 신경학적진찰 중 사건 발생 3일째 의식상태 및 통증에 대한 운동반응(motor response), 동공반사(papillary reflex), 각막반사(corneal reflex), 뇌간반사(brainstem reflex), 자발안구운동(spontaneous eye movement) 여부, 경련 발생 여부, 사건 당일 근간대경련지속증(myoclonus status epilepticus) 등이 예후를 예측할 수 있는 인자들이다.^{5,18} 하지만 심폐소생술과 저체온요법에 사용하는 진정제와 신경근차단제에 영향을 받는 경우가 있어, 실제 임상에서는 예후 판정에 이용하기 힘든 경우가 종종 발생한다. 본 연구에서는 사건 발생 3일째 GCS점수와 경련 발생 여부가 예후와 관련이 있었다. 그러나 동공반사, 각막반사, 뇌간반사, 자발안구운동 등은 의무기록만으로 정확하게 확인할 수 없었는데 이는 후향적 연구의 한계라 하겠다. 그 외에도 특징적인 뇌파소견(generalized suppression, burst-suppression, periodic generalized complexes and alpha coma)이 불량한 예후와 관련이 있다고 하여 본 연구에서도 확인해 본 결과,^{19,22} 상당수의 환자들(39명, 88.6%)이 뇌파검사를 하였으나, 검사 시기가 제각각 달랐으며(4시간-10일), 일부는 저체온요법 도중 검사한 경우도 있어 이번 연구 분석에 포함할 수 없었다. 또한 사건 발생 3일째 체성감각유발전위검사(somatosensory evoked potential)에서 양쪽 피질반응(N20)이 없는 경우,²³ 혈청검사서 NSE

Table 4. Simple logistic regression analysis

	p-value	Odds Ratio	95% CI
Age	0.08	1.04	1.00-1.08
GCS score at day 3	0.01	0.20	0.06-0.66
Seizure	0.01	8.08	1.54-42.37
Lesion positive	<0.001	32.20	5.49-188.91

CI; confidence interval.

(neuron-specific enolase)나 S-100B의 증가 소견이 불량한 예후를 시사한다는 연구들이 있으나 실제 임상에서는 거의 사용하고 있지 않았다.²⁴⁻²⁶

저산소뇌병증 환자의 확산강조영상 병태는 시간 경과에 따라 변한다.²⁷ 기간을 크게 급성기(24시간 미만), 초기 아급성기(24시간-13일), 후기 아급성기(14-20일), 만성기(21일 이상)로 나누었을 때, 초기에는 병태가 주로 피질 및 기저핵, 소뇌 부위에서 잘 관찰되며, 후기 아급성기에는 피질 하백질에서 잘 보이고, 만성기로 넘어가면 보이지 않는 경우가 많다. 이번 연구는 저산소뇌병증 환자의 예후를 사건 발생 초기에 예측하고자 하였으므로 확산강조영상 촬영 시기를 10일로 제한하였다. 피질하백질에만 병태가 국한된 환자가 전혀 없었던 점도 이런 촬영 시기 제한과 연관이 있을 것이다.

예후가 나쁜 군이 좋은 군보다 나이가 많은 경향을 보인 점은 국내외 선행연구와는 다른 결과이다.¹³⁻¹⁷ 또한 선행연구들에 비해 기저질환을 가진 환자들이 훨씬 적었는데, 이는 대상자 선정 기준의 차이일 가능성이 크다. 본 연구의 대상 중에는 우울증 외에 특별한 기저질환이 없는 20대 환자들이 자살의 목적으로 교살을 자행했다가 불완전교살이 된 경우가 포함되어 있기 때문에, 예후가 좋은 군이 나이가 적고, 전체 대상자들의 기저질환이 적은 이유라 할 수 있겠다. 혹은 의무기록을 이용한 후향적 연구이기 때문에, 응급실 방문 당시 보호자 부재나 혹은 심폐소생술 등의 급박한 상황으로 인해 의무기록이 누락되었을 가능성도 생각할 수 있겠고, 전체 대상수가 적기 때문일 수도 있겠다. 그럼에도 불구하고 결과 변수인 예후가 좋은 군과 나쁜 군의 비율이 1:2 정도인 점은 이전 연구들과 상당히 유사하다. 특히 전체 대상자 수가 비슷한 국내 선행연구와 비교해 볼 때,¹⁵ 예후뿐만 아니라 나이, 성별, 자발적 순환소행 이후 확산강조영상 촬영까지의 시간, 병태의 유무 등이 비슷한 결과였다.

본 연구의 첫째 제한점은 앞서 언급한 대로 의무기록을 이용한 후향적 연구라는 점이며, 둘째는 사건 발생 이후 10일 이내에 확산강조영상을 하였고 30일째 경과기록이 있는 자를 대상으로 하다 보니 전체 대상수가 적고, 선택 치우침(selection bias)이 있을 수 있다는 점이다. 확산강조영상을 하지 않은 환자는 대개 조기에 사망하였거나 혹은 환자 상태가 매우 좋지 않았을 가능성이 높다. 그리고 저체온요법 여부에 따른 예후 차이가 유의한 결과를 보이지 않았던 이유는 아마도 전체 대상수가 적기 때문일 텐데, 이는 이미 이전 여러 연구들에서 한계로 기술되었던 점이다.¹⁵⁻¹⁷

또 하나의 제한점은 확산강조영상의 판독과 환자의 치료에 있어 이중맹검을 하지 않았다는 것이다. 영상의학과 의료가 환자의 임상정보를 알고 있는 경우가 대부분이었고, 치료자의 주관적 판단과 보호자의 치료 의지가 환자의 예후에 영향을 주었을 가능성도 있다.

마지막으로 환자의 예후 판정으로 30일째 GCS점수를 사용하였는데, 30일은 저산소뇌병증 환자의 예후를 판단하기에 짧은 기간일 수 있다. 대부분의 선행연구들은 예후 판정에 적어도 3개월 이상(3-12개월)의 기간을 두었다.^{6,13,15-17,28} 이는 아마도 3차 병원의 특성상 장기 입원이 어렵다는 점이 주원인으로 보이며, 후향적 연구인 관계로 추적관찰에 대한 정확한 계획이 없었기 때문일 것이다.

결론적으로 저산소뇌병증 환자의 초기 예후 예측은 3일째 의식상태, 경련 발생 여부, 확산강조영상에서 보이는 병태의 유무로 판단할 수 있겠다. 그 중에서도 특히 병태의 유무가 저산소뇌병증 환자의 예후와 강력하게 연관이 있음을 알 수 있었다. 하지만 일부 군의 환자수가 적어 상대적으로 95% 신뢰구간의 범위가 넓었으며(Table 4), 다변량분석을 하지 않아 결과에 영향을 줄 수 있는 교란인자에 대한 보정이 적절하게 이루어지지 않았을 가능성을 고려해야 하겠다. 따라서 이에 대해서는 향후 대규모의 잘 계획된 전향연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Pusswald G, Fertl E, Faltl M, Auff E. Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part II. Life situation of patients and families after treatment. *Resuscitation* 2000;47:241-248.
2. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 1985;253:1420-1426.
3. Nikolov NM, Cunningham AJ. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
4. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
5. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203-210.
6. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR* 2001;22:1561-1565.
7. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognosti-

- cation after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010;67:301-307.
8. Samaniego EA, Mlynash M, Caulfield AF, Eyngorn I, Wijman CA. Sedation confounds outcome prediction in cardiac arrest survivors treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2011;15:113-119.
 9. Koenig MA, Kaplan PW, Thakor NV. Clinical neurophysiologic monitoring and brain injury from cardiac arrest. *Neurol Clin* 2006;24:89-106.
 10. Zandbergen EG, Koelman JH, de Haan RJ, Hijdra A. SSEPs and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses? *Neurology* 2006;67:583-586.
 11. Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, Claassen DO, Manno EM, White RD, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010;68:907-914.
 12. Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A. Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med* 2001;27:1661-1667.
 13. Greer D, Scripko P, Bartscher J, Sims J, Camargo E, Singhal A, et al. Serial MRI changes in comatose cardiac arrest patients. *Neurocrit Care* 2011;14:61-67.
 14. Topcuoglu MA, Oguz KK, Buyukserbetci G, Bulut E. Prognostic value of magnetic resonance imaging in post-resuscitation encephalopathy. *Intern Med* 2009;48:1635-1645.
 15. Choi SP, Park KN, Park HK, Kim JY, Youn CS, Ahn KJ, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* 2010;14:R17.
 16. Wu O, Sorensen AG, Benner T, Singhal AB, Furie KL, Greer DM. Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2009;252:173-181.
 17. Greer D, Scripko P, Bartscher J, Sims J, Camargo E, Singhal A, et al. Clinical MRI interpretation for outcome prediction in cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2012;17:240-244.
 18. Rossetti AO, Loggoscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007;69:255-260.
 19. Chen R, Bolton CF, Young B. Prediction of outcome in patients with anoxic coma: a clinical and electrophysiologic study. *Crit Care Med* 1996;24:672-678.
 20. Young GB, Doig GS. Continuous EEG monitoring in comatose intensive care patients: epileptiform activity in etiologically distinct groups. *Neurocrit Care* 2005;2:5-10.
 21. Young GB, Kreeft JH, McLachlan RS, Demelo J. EEG and clinical associations with mortality in comatose patients in a general intensive care unit. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:354-360.
 22. Kaplan PW, Genoud D, Ho TW, Jallon P. Etiology, neurologic correlations, and prognosis in alpha coma. *Clin Neurophysiol* 1999;110:205-213.
 23. Lee YC, Phan TG, Jolley DJ, Castley HC, Ingram DA, Reutens DC. Accuracy of clinical signs, SEP, and EEG in predicting outcome of hypoxic coma: a meta-analysis. *Neurology* 2010;74:572-580.
 24. Cunningham RT, Young IS, Winder J, O'Kane MJ, McKinstry S, Johnston CF, et al. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* 1991;21:497-500.
 25. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bauer H, Gries A, Bartsch P, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001;103:2694-2698.
 26. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Abe R, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Crit Care* 2009;13:R121.
 27. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia. *AJNR* 1999;20:999-1007.
 28. Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF, Hsia AW, Eyngorn I, Bammer R, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2009;65:394-402.