

## 저산소뇌증 환자에서 혈청 Neuron-Specific Enolase 수치와 예후

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경과학교실

서권덕 · 조한나 · 홍지만 · 최영철 · 김원주

### The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Hypoxic Brain Damage

KwonDuk Seo, MD, Hanna Cho, MD, Ji-Man Hong, MD, Young-Chul Choi, MD and Won-Joo Kim, MD

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Hypoxic brain damage is a critical situation and needs emergent treatment. Even with a successful treatment of the underlying causative disease, the extent of injury to brain parenchyma is often severe and irreversible. Clinical outcome of hypoxic brain damage is determined by the degree of diffuse brain damage. Although neuroimaging and electrophysiological study help to predict the clinical outcome, it is often difficult to perform these test because of unstable vital sign and technical problem. Therefore, reliable and feasible methods for early prediction of prognosis need to be established. **Methods:** This study included 22 patients with hypoxic brain damage after resuscitation. Serum Neuron-Specific Enolase (NSE) level within 24 hours after resuscitation was measured by enzyme immunoassay. Clinical outcome was assessed by the use of Glasgow Outcome Scale (GOS) at 6 months after onset. **Results:** In 22 patients, 18 (81.8%) patients had poor outcome, and 4 (19.2%) patients showed favorable recovery. A serum NSE concentration above 20 ng/mL was found to be a predictor of poor outcome with a high positive predictive value (93.8%). Concentrations more than 22 ng/mL predicted poor outcome with a high specificity (100%) and a positive predictive value of 100%. **Conclusion:** In patients with hypoxic brain damage, serum NSE concentrations of >22 ng/mL was predictive of poor clinical outcome with a high specificity. We suggest that serum NSE may be a feasible and valuable biochemical marker for prediction of clinical outcome in hypoxic brain damage.

J Neurocrit Care 2009;2:6-11

**KEY WORDS:** Neuron-specific enolase · Hypoxic brain damage · Prognosis.

## 서 론

저산소 뇌손상(hypoxic brain damage)은 심장마비나 호흡 부전으로 뇌에 충분한 산소공급이 되지 않아 뇌손상이 발생하는 증상이다. 대표적인 상황이 심장마비 후에 심폐소생술을 시행한 후 발생하는 경우로, 병원 외부에서 발생하는 경우 심폐소생술을 성공적으로 시행하여도 회복이 되는 경우가 10% 이하이고, 병원 내에서 심폐소생술을 시행하는 경우에도 20% 이하가 생존해서 예후가 불량하다.<sup>1-3</sup> 저산소 뇌손상으로 인해 생존하더라도 식물인간 상태가 지속되

면 경제적이거나 사회적 비용도 증가하기 때문에 향후 환자의 임상적 예후를 예상할 수 있는 여러 증상이나 검사 방법들이 연구되어 왔다. 대표적으로 뇌 자기공명영상(magnetic resonance image), 경두개 도플러(transcranial Doppler), 뇌파 검사 및 체성감각유발전위 검사 등이 저산소 뇌손상 환자의 예후를 평가하는데 도움을 줄 수 있으나 현실적으로 환자의 협조가 이루어지지 않고 기계호흡을 시행받는 환자가 많아 상기 검사들을 수행하는데 많은 어려움이 따른다. 그러므로 환자의 예후를 더욱 용이하고 반복적으로 평가할 수 있는 진단적 접근이 필요하다. 최근 뇌손상 후 혈중으로 유리되는 뇌-특이 단백질인 뉴론 특이 효소를 검출하여 예후를 평가하는 생화학적 지표(biochemical marker)를 사용하는 방법들이 활발하게 시도되고 있다.<sup>4,5</sup> 심폐소생술 직후에 이러한 생화학적 지표를 측정하여 환자의 예후와 관련성을 보는 연구가 있었으며, 여러 지표들 중에서도 당분해 효소의 한

**Address for correspondence:** Won-Joo Kim, MD  
Departments of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 712 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea  
Tel: +82-2-2019-3324, Fax: +82-2-3462-5904  
E-mail: kzoo@yuhs.ac

아형인 neuron specific enolase(NSE)가 여러 연구를 통하여 저산소뇌증 환자의 예후를 추정하는데 도움이 된다고 보고되었다.<sup>4-9</sup> 이에 본 연구에서는 혈청 NSE를 저산소뇌증 발생 24시간 내에 정맥혈에서 측정하여 저산소뇌증 환자의 예후를 판정하는데 유용한 지표가 될 수 있는 지 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 대 상

대상 환자는 17세 이상의 환자로서 강남세브란스병원에 비외상성 질환에 의하여 원내에서 심폐소생술을 시행받은 환자를 대상으로 하였다. 환자의 자료는 “Utstein Style”을 기준으로 하여 심장질환이나 호흡 부전으로 심박동과 자발적인 호흡이 소실되었던 환자를 선택하였다.<sup>10</sup> 환자 중에서 심폐소생술을 시행하고 15분 안에 의식이 완전히 회복된 환자, 신경내분비기원 종양(neuroendocrine tumor), 뇌출혈이나 국소적 뇌경색증이 동반되어 혈청 NSE가 증가할 가능성이 있는 환자는 제외하였으며, 심폐소생술을 받은 뒤 24시간 내에 사망한 환자는 예후 평가 및 추적 관찰을 할 수 없어 제외하였다. 총 22명의 환자가 연구 대상에 포함되었다.

### 방 법

#### 환자 예후 측정

환자의 예후는 글래스고우 결과 계수(Glasgow Outcome Scale: GOS)<sup>11</sup>를 저산소증으로 심폐소생술을 시행받은 후 6개월이 경과한 시점을 기준으로 평가하였다. GOS는 GOS 1=환자의 사망, GOS 2=지속적인 식물 상태, GOS 3=심한 장애(독립적인 생활을 하지 못하지만 명령 수행은 가능한 상태), GOS 4=중등도 장애(독립적인 생활을 할 수 있으나 정상업무는 어려운 상태), GOS 5=경증이거나 장애가 없는 상태(정상업무가 가능한 상태)로 나누었다. 지속적인 식물인간 상태가 되었거나 사망한 경우를 예후가 불량한 군으로, 그 외는 예후가 양호한 군으로 분류하였다.

#### 혈중 NSE 농도 측정

환자의 정맥혈액을 심폐소생술을 시행 후 24시간 이내에 채취하여 NSE를 측정하였다.

NSE를 측정하는 방법은 환자의 혈액을 5 mL 가량 채취하여 30분간 고정시켜놓은 후에 원심분리기에서 5,000 rpm으로 10분간 작동시켜 적혈구 등의 세포성분과 혈청을

분리시킨 후에 48시간 내에 검사를 시행할 수 있으면 2~8℃에서 보관하고 48시간 이후에 검사하게 되면 -70℃로 보관하였다. NSE를 측정하는 방법으로는 효소면역법(enzyme immunoassay: EIA)을 사용하였다(Cobas Core NSE EIA II; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). 이 검사법에 의한 건강한 사람의 혈청 NSE 수치는 3.3~13.3 ng/mL이다.<sup>12</sup> 효소면역법은 NSE 표준용액(0 ng/mL, 10 ng/mL, 25 ng/mL, 50 ng/mL, 100 ng/mL, 200 ng/mL)을 각각 6개의 tube에 25  $\mu$ L씩 넣고, 대조 용액은 2개의 시험관에 25  $\mu$ L씩 넣는다. 환자의 표본 혈청 25  $\mu$ L를 다른 시험관에 넣는다. 각각의 시험관에는 anti-NSE antibody (rabbit)를 250  $\mu$ L씩 첨가하여, 이때에 같이 anti-NSE 구슬(bead)을 1개씩 첨가하였다. 이들은 인큐베이터에 넣어 37℃를 유지하며 지속적으로 섞어 준 다음에 15분이 지나면 구슬을 세척하여 제거하였다.

이 과정이 끝난 후에 모든 시험관에 250  $\mu$ L의 anti-IgG conjugate (goat)를 대조 시험관을 제외한 9개의 시험관에 넣은 후에 위와 같은 방법으로 다시 15분간 인큐베이터에 있는 후에 세척을 하였다. 10여분이 경과한 후에 10개의 시험관에 기질액(substrate solution)을 250  $\mu$ L씩 첨가를 하고 인큐베이터에서 37℃를 유지하며 15분간 방치시키며, 그 후에 다시 정지액(stopping solution)인 5% sulphuric acid를 1 mL씩 첨가하였다. 효소반응 단계가 지난 후에 1시간 내에 450 nm의 분광에서 10개의 시험관의 흡수도를 측정하였다. 이 결과에서 표준 용액의 흡수도 결과를 통하여 기준 수치를 정하고 환자 혈청의 표본에서 측정된 흡수도를 산출한다.

#### 통계분석

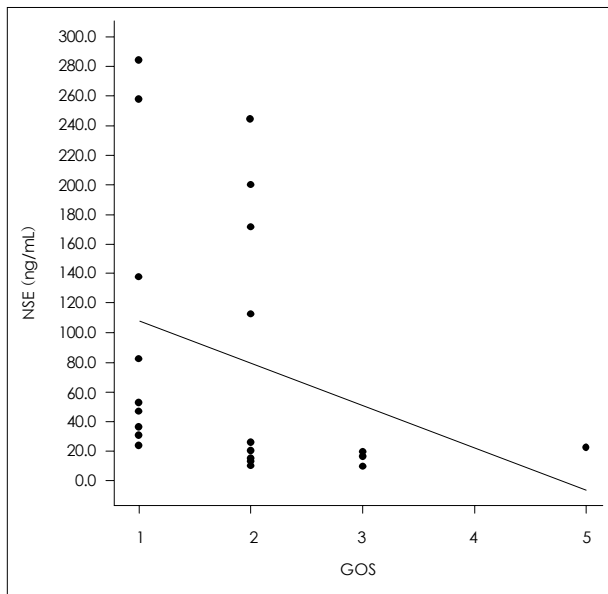
예후가 나쁜 군과 좋은 군의 혈청 NSE 수치의 비교를 위하여 Mann-Whitney U-test를 시행하였다. 예후와 혈청 NSE 값의 관련성을 확인하기 위하여 Spearman's rank correlation test를 시행하였다. 불량한 예후에 대한 위험도 분석은 예후가 불량한 군과 양호한 군을 차단지수(cut-off values)를 기준으로 하여 2×2 표를 만들어 Pearson's Chi-square test를 시행하여 교차비(odds ratio)를 구하였다.

## 결 과

22명의 환자의 평균 나이는 56.5±17.6세였다(범위 17~90세). 남자가 15명, 여자가 7명이었고, 남자의 평균 나이는 57.9±17.8세, 여자의 평균 나이는 53.4±18.1세로 유

의한 차이가 없었다. 9명의 환자가 심폐소생술 24시간 이후, 6개월 이내 사망하였으며, 9명의 환자가 지속적인 식물인간 상태가 되어 81.8%의 환자가 불량한 예후를 보였다. 3명의 환자는 GOS 3, 1명의 환자는 GOS 5로 19.2%의 환자는 예후가 양호하였다. 환자의 성별에 따른 혈청 NSE 수치의 차이는 없었으며, 나이와 심폐소생술을 시행한 시간도 혈청 NSE 수치와 상관 관계가 없었으나, 환자의 예후를 나타낸 GOS와 혈청 NSE 수치는 유의한 상관관계가 관찰되었다( $r = -0.532, P = 0.011$ ) (Fig. 1). 예후가 불량한 군과 양호한 군의 혈청 NSE 수치를 비교하였을 때 예후가 불량한 군에서 유의하게 혈중농도가 증가하였다(양호한 군:  $16.85 \pm 5.39$  ng/mL, 불량한 군:  $97.76 \pm 94.27$  ng/mL,  $P = 0.004$ ) (Fig. 2).

혈청 NSE의 차단지수를 20 ng/mL로 하였을 때, 양성 예측도(positive predictive values)가 93.8%, 음성 예측도(negative predictive values)가 50%였다. 민감도(sensitivity)는 83.3%, 특이도(specificity)는 75%였다. 불량한 예후의 상대 위험도(relative risk)는 15배(1.14~198.04)

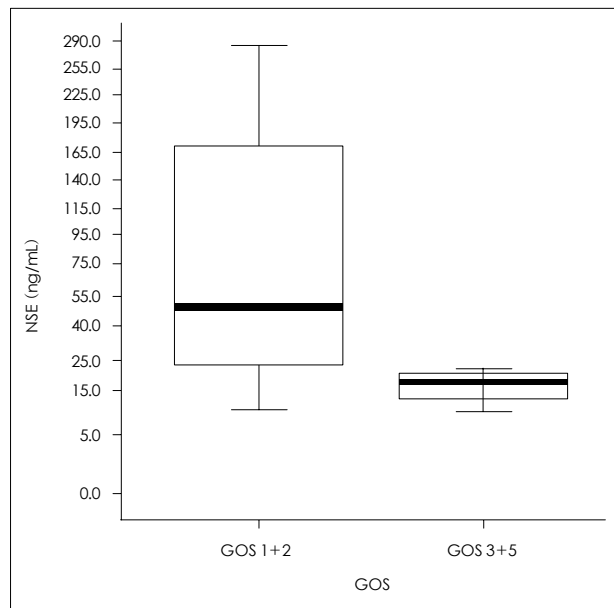


**FIGURE 1.** Correlation analysis showed a significant inverse correlation between serum NSE concentration and GOS score ( $r = -0.532, P = 0.011$ ).

( $P = 0.021$ )로 유의하게 높았다. 위양성률을 0%로 줄이기 위하여 혈청 NSE의 차단지수를 22 ng/mL로 정하였을 때, 민감도는 77.8%였다(Table 1).

## 고 찰

심폐소생술을 시행받는 도중에 발생하는 저산소뇌증의 정도에 의하여 환자의 예후에 중요한 영향을 주게 된다. 심폐소생술 이후에 신체 기관의 기본적 기능이 회복된다라도 의식이 회복되지 않은 상태가 지속이 되면, 어느 정도까지 회복이 가능할 지를 초기에 평가할 수 있는 지표가 보호자 뿐만 아니라 의료진에게도 필요하게 되었다. 이러한 연구는 오래전부터 이루어졌지만 아직 신뢰성이 높은 지표는 없는 상황이다. 미국신경과학회(American Academy of Neurology: AAN)에서 실제 임상 지표를 근거로 한 증거 위주의 평가에 의하면 저산소뇌증 이후 3일이 경과하였을 때에도 대광반사, 각막반사와 통각에 대한 운동성 반응이 나



**FIGURE 2.** The serum NSE concentration between favorable and poor prognosis group. The serum NSE levels were significantly increased in poor prognosis group than favorable prognosis group ( $P = 0.004$ ).

**TABLE 1.** Calculated values for the parameters investigated

Parameter	Poor test result		Good test result		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	OR	CI
	Good outcome	Poor outcome	Good outcome	Poor outcome						
>20 ng/m	1	15	3	3	83.3	75	93.8	50	15	1.14-198.04
>22 ng/mL	0	14	4	4	77.8	100	100	50		

Pearson  $\chi^2$ -test:  $P = 0.046$ . PPV: positive predictive value (predicting poor outcome), NPV: negative predictive value (predicting good outcome), OR: odds ratio, CI: confidence interval

타나지 않는 경우와 근간대성 간질증첩증이 있는 경우에 예후가 불량하며, 신경생리 검사에서는 체성감각 유발전위 검사에서 양측의 대뇌 유발전위 반응이 나타나지 않는 경우에 불량한 예후를 나타내는 지표가 된다고 보고하였다.<sup>13</sup> 그러나 이러한 요소들은 임상적으로 적용시키는 것에 제한이 있다. 즉 병원 밖에서 목격자가 없이 의식을 잃은 채 발견되면 무산소 상태의 시간을 알기 어려운 경우가 많으며, 마취나 진정제의 사용으로 혼수 상태를 평가하기 어려운 경우도 있다. 뇌간 반사의 소실은 다른 것에 영향을 받지 않는 것이나, 신경학적 검사는 그 대상과, 시행하는 사람에 따라 다양성이 존재하기 때문에 객관화 할 수 없다는 단점이 있다.<sup>4</sup> 체성감각유발전위 검사가 생화학적 표지자보다 예후를 평가하는데 더 우수하다는 보고가 있으나, 중환자에서 유발전위 검사를 시행하는 것이 쉽지 않은 단점이 있다.<sup>9</sup>

그러나 생화학적 표지자는 객관적인 수치를 얻을 수 있고, 검사자나 환자에 따른 다양성이 없으며, 비교적 신속하고 용이하게 시행할 수 있는 장점이 있어 환자의 예후를 예측하기 위한 검사로 많은 연구가 이루어졌다. 여러 생화학적 표지자로 S100 $\beta$  단백질, creatine kinase-brain isoenzyme (CK-BB)와 신경미세섬유(neurofilament)가 이러한 목적으로 연구되었지만 척추천자를 통한 뇌척수액 내 농도 검사가 대부분이어서 임상적으로 검사를 시행하기도 어렵고 현재까지 보고된 연구에서 아직 충분한 근거가 없다고 하였다. NSE는 인체에서 2-phosphoglycerate을 phosphoenolpyruvate으로 변화시키는데 작용하는 효소로서 5가지의 동종효소(isoenzyme) 중에 2개의 감마형 소단위가 합쳐진 2분자 형태의 효소이다.<sup>14</sup> 이 효소는 특히 신경세포, 신경분비세포, 혈소판에 주로 존재하여 뇌손상으로 인해 파괴된 혈액-뇌장벽을 통과하여 혈중으로 유리된다. 그러므로 혈청이나 뇌척수액의 NSE 농도가 상승하게 되면 신경세포의 손상이 있었다는 상태를 간접적으로 알 수 있기 때문에 저산소증 환자뿐만 아니라 크로이츠펠트-야콥병, 뇌경색증, 간질발작에서 뇌손상 유무와 예후에 대한 관련성을 찾기 위하여 많은 연구가 이루어졌으며,<sup>15-18</sup> 특히 전반적인 뇌손상을 예측하는데 많은 연구가 이루어지고 있다. 뇌혈류의 순환이 멈춘 뒤 수 초 만에 환자는 의식을 잃게 되며, 지속적인 무산소 상태는 광범위한 뇌손상을 일으키게 된다. 이는 뇌 전체의 신경세포의 괴사를 초래하게 되고 신경세포 내 당분해효소인 NSE가 신경세포의 괴사가 일어나면 혈액과 뇌척수액에서 검출되게 된다.<sup>8</sup>

뇌척수액에서 NSE를 측정하는 것이 신경원성 손상의 표지자로 더 우월하다는 보고가 있으나,<sup>12,19</sup> 뇌척수액 NSE 결과를 얻기 위해 척추천자를 하는 것은 여러 가지 위험성

과 한계가 있다. 그 이유는 뇌척수액의 20%만 척수의 거미막밑공간으로 순환하게 되어, 뇌척수액 NSE 수치가 대뇌손상의 정도를 정확히 반영하기 어렵고, 뇌의 허혈성 손상 뒤에 부종으로 인하여 뇌척수액의 통로가 막힐 수도 있다. 급성 뇌경색이나 급성 심근경색과 같이 혈전용해술을 시행한 경우에는 척수천자 자체가 위험하다. 그러므로 본 연구에서는 혈청 NSE 농도를 측정하는 방법을 선택하였다.<sup>20,21</sup>

본 연구에서는 심폐소생술을 시행한 후 24시간 이내에 1회 혈청 NSE를 측정하여 평가하였다. 기존의 연구 중에서 1일부터 3일까지 3차례 혈청 NSE 농도를 측정한 보고도 있었다.<sup>4,9</sup> NSE가 분자량이 커 확산 속도가 느리기 때문에, 심폐 정지가 일어난 이후 3일간 점차 혈액 내 농도가 증가한다.<sup>20,22</sup> 그러나 상기에서 서술한 내용과 같이 3일 내 뇌간 반사의 소실로 환자의 예후를 예상할 수 있기 때문에, 더 초기에 환자의 상태에 따른 예후를 예상하기 위하여 초기 24시간 이내에 혈청 NSE 농도 검사 결과와 예후와의 관련성을 조사하였다.

본 연구의 결과를 보면 기존 연구와 유사하게, 혈청 NSE 농도와 환자 예후의 관련성이 있는 것으로 나타났으며, 혈청 NSE 농도는 무산소 상태의 지속 시간과는 관련성이 없었다. 기존 연구에서 제시하였던 혈청 NSE의 차단지수는 17~80 ng/mL로 다양하다.<sup>6,20,21,23-28</sup> 본 연구에서 얻은 차단지수는 기존 연구와 비슷한 수치인 20 ng/mL이며, 위양성률이 0%가 되기 위한 차단지수도 기존에 제시되었던 수치인 20~25 ng/mL과 비슷한 22 ng/mL였다.<sup>6,26</sup> 연구마다 차단지수의 차이가 나는 이유는 몇 가지 가능성이 있다. 연구마다 대상 환자의 수가 차이가 나고, 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구에서는 차단지수가 더 큰 경향이 있다. 또한 연구마다 혈액을 채취한 시기가 다르고, NSE 수치는 심폐소생술 시행 후 3일 뒤까지 점차 증가하는 경향을 보이기 때문에, 채취한 시기가 늦다면 차단지수 값도 더 커지게 된다. 불량한 예후를 보이는 것에 대한 기준이 다른 경우에는 차단지수의 값이 달라지며, 본 연구에서는 GOS 3에 해당하는 환자를 양호한 예후로 분류하였으나, 불량한 예후로 분류한다면 차단지수가 더 낮아지게 된다. 여러 연구에서 다양한 NSE 측정 방법을 활용하였고, NSE는 상업적으로 가능한 검사실 측정법이 여러 가지 있기 때문에 같은 방법을 사용하지 않았을 경우에는 차단지수를 직접적으로 비교할 수가 없다. 연구 설계상, 전향 코호트 연구에서는 선택오차가 유도될 가능성이 있다. 전향적으로 연구를 진행하면서 집중적으로 치료를 하지 않는 대상을 선택하게 되는 오류가 있을 수 있고 이에 따라 차단지수의 값은 변하게 될 수 있다. 치료의 대상이 되어야 하는 환자를 포함

하기 위하여 위양성률을 낮추는 것이 중요하기 때문에 위양성률이 0%가 되는 수치를 계산하였다. 이렇게 하여 특이도가 높아졌지만 민감도가 감소하여 검사에서 확인되지 않는 나쁜 예후를 보일 수 있는 환자가 늘어나서 차단지수의 이하의 수치여도 예후가 좋을 것이라는 예측을 하기 힘든 한계점이 있다. 상대적으로 낮은 민감도가 나타나는 것은 심한 신경원성 손상에도 불구하고, 혈뇌장벽이 손상되지 않은 환자에서 혈액 내의 NSE 증가가 감소되거나 분비 시간이 늦어지는 현상에 의한 것으로 추정된다.<sup>20</sup> 그러나 임상적으로 집중적인 치료를 필요로 하는 환자를 놓치는 것이 더 큰 문제가 되기 때문에 높은 차단지수를 적용하는 것이 필요하다고 생각된다.

본 연구의 한계점은 앞서 기술한 바와 같이, 기존의 연구와 비슷하게 NSE 수치가 차단지수 이하인 환자들 중 불량한 예후를 보이는 비율이 높은 것이다. 이를 보완하기 위해서는 CSF에서 NSE 수치를 측정하는 것이 필요할 것이다. 또한 기존의 연구보다 적은 수의 환자를 대상으로 하였기 때문에, 보다 많은 환자를 대상으로 할 경우에 차단지수가 달라질 수도 있을 것이다. NSE 수치는 정확한 정상 범위가 없기 때문에, 다른 연구에서처럼<sup>7</sup> 대조군을 설정하여 비교한다면 차단지수 값이 더 의미가 있을 것으로 생각된다. 전향적으로 연구를 진행하면서, 연구자와 치료를 담당하는 사람을 달리하고 집중 치료의 기준을 정한다면 선택 오류를 피하여 차단지수를 얻을 수 있을 것이다.

## 결론

사회적으로 뇌손상의 후유증으로 회복되지 못하고 장기간 병원에서 기계 장치에 의하여 생명을 유지하고 있는 환자들에 대한 의료비용이 증가되고 있다. 이미 심각한 뇌손상을 입어 예후가 좋지 않을 것으로 예상할 수 있는 환자들을 객관적인 방법으로 확인할 수 있다면 치료의 범위를 결정하는 것에 도움이 될 것이다. 혈청 NSE 농도의 측정은 심폐소생술 후 환자의 예후를 예상하는 보조적인 평가 지표로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- Callans DJ. Out-of-hospital cardiac arrest--the solution is shocking. *N Engl J Med* 2004;351:632-4.
- Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, Larkin GL, Nadkarni V, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003;58:297-308.
- Peberdy MA, Ornato JP, Larkin GL, Braithwaite RS, Kashner TM, Carey SM, et al. Survival from in-hospital cardiac arrest during nights and weekends. *JAMA* 2008;299:785-92.
- Rosén H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;49:183-91.
- 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;27:1661-7.
- Dauberschmidt R, Zinsmeyer J, Mrochen H, Meyer M. Changes of neuron-specific enolase concentration in plasma after cardiac arrest and resuscitation. *Mol Chem Neuropathol* 1991;14:237-45.
- Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, Leite JP. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:19-26.
- Pfeifer R, Börner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005;65:49-55.
- Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, Fassbender K, Pohlmann-Eden B. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur Neurol* 2003;49:79-84.
- Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84:960-75.
- Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:285-93.
- Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci* 1987;10:269-95.
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808-12.
- Pählman S, Esscher T, Bergvall P, Odelstad L. Purification and characterization of human neuron-specific enolase: radioimmunoassay development. *Tumour Biol* 1984;5:127-39.
- Lücker E, Horlacher S, Eigenbrodt E. Brain in human nutrition and variant Creutzfeldt-Jakob disease risk (vCJD): detection of brain in retail liver sausages using cholesterol and neuron specific enolase (NSE) as markers. *Br J Nutr* 2001;86 Suppl 1:S115-9.
- Kotwica Z, Persson L, Hårdemark HG, Pählman S. [Usefulness of determining the level of neuron-specific enolase (NSE) in the cerebrospinal fluid as a biochemical indicator of the extent of cerebral ischemic stroke. Experimental study of the rat model of stroke]. *Neurol Neurochir Pol* 1989;23:198-202.
- Yardimoğlu M, Ilbay G, Dalcik C, Dalcik H, Sahin D, Ates N. Immunocytochemistry of neuron specific enolase (NSE) in the rat brain after single and repeated epileptic seizures. *Int J Neurosci* 2008;118:981-93.
- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:1956-60.
- Marangos PJ, Schmechel D, Parma AM, Clark RL, Goodwin FK. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem* 1979;33:319-29.
- Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, Storch-Hagenlocher B, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997;25:1133-8.

21. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998;29:2363-6.
22. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, Behringer W, Holzer M, Frossard M, et al. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999;30:1598-603.
23. Martens P. Serum neuron-specific enolase as a prognostic marker for irreversible brain damage in comatose cardiac arrest survivors. *Acad Emerg Med* 1996;3:126-31.
24. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989;46:753-6.
25. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 1994;25:558-65.
26. Meynaar IA, Oudemans-van Straaten HM, van der Wetering J, Verlooy P, Slaats EH, Bosman RJ, et al. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2003;29:189-95.
27. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-8.
28. Reisinger J, Höllinger K, Lang W, Steiner C, Winter T, Zeindlhofer E, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur Heart J* 2007;28:52-8.