

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2021년 10월 28일 (28.10.2021) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호

WO 2021/215821 A1

(51) 국제특허분류:

A61B 6/00 (2006.01)

G16H 50/50 (2018.01)

G16H 50/30 (2018.01)

G06T 7/00 (2006.01)

(74) 대리인: 리앤목 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PART-
NERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13, 대림아크
로텔 12층, Seoul (KR).

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2021/005012

(22) 국제출원일:

2021년 4월 21일 (21.04.2021)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2020-0048307 2020년 4월 21일 (21.04.2020) KR

(71) 출원인: 가톨릭대학교 산학협력단 (THE CATHOLIC
UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC
COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 06591 서
울시 서초구 반포대로 222, Seoul (KR).

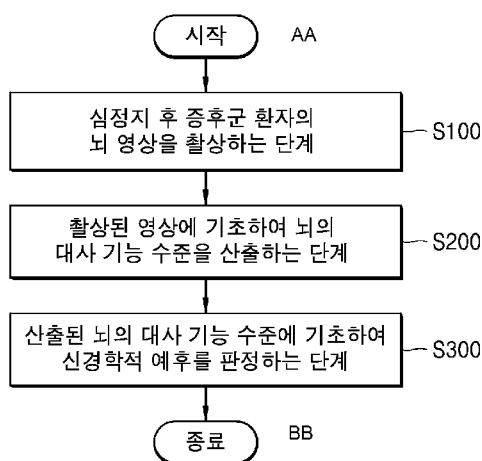
(72) 발명자: 윤혜전 (YOON, Hai-jeon); 07984 서울시 양천
구 목동동로 401, C동 117호, Seoul (KR). 김범산 (KIM,
Bom Sahn); 07986 서울시 양천구 목동동로 430, 603동
706호, Seoul (KR). 김대희 (KIM, Dae Hee); 04164 서울
시 마포구 토정로32길 11, 103동 905호, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국
내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,
ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: METHOD FOR PREDICTING NEUROLOGIC PROGNOSIS OF POST-CARDIAC ARREST SYNDROME PATIENT

(54) 발명의 명칭: 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법



S100 ... Step of capturing brain images of
post-cardiac arrest syndrome patient

S200 ... Step of calculating metabolic function levels
of brain from captured images

S300 ... Step of determining neurologic prognosis on
the basis of calculated metabolic function levels of
brain

AA ... Start

BB ... End

(57) Abstract: Embodiments of the present invention provide a method for pre-
dicting neurologic prognosis of a post-cardiac arrest syndrome patient. Accord-
ing to one embodiment of the present invention, a method for predicting neu-
rologic prognosis of a post-cardiac arrest syndrome patient comprises the steps
of: capturing brain images of a post-cardiac arrest syndrome patient; calculating
metabolic function levels of the brain from the captured images; and determining
a neurologic prognosis on the basis of the calculated metabolic function levels
of the brain.

(57) 요약서: 본 발명의 실시예들은 심정지 후 증후군 환자의 신경학
적 예후를 예측하는 방법을 제공한다. 본 발명의 일 실시예에 따른
심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법은 심정지
후 증후군(post-cardiac arrest syndrome) 환자의 뇌 영상을 촬영하는 단
계, 상기 촬영된 영상으로부터 상기 뇌의 대사 기능 수준을 산출하
는 단계 및 상기 산출된 뇌의 대사 기능 수준에 기초하여, 신경학
적 예후를 판정하는 단계를 포함한다.

[다음 쪽 계속]

규칙 4.17에 의한 선언서:

- 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예
외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법

기술분야

- [1] 본 발명의 실시예들은 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 심정지는 사망률이 매우 높은 질병으로서, 병원 밖에서의 심정지에 의한 사망률은 90%를 넘는다. 또한 환자가 심정지 후 소생하더라도 심각한 신경학적 손상을 겪는 경우가 많다. 심정지의 높은 사망률과 질병률은 대개 뇌와 심장의 기능 장애로 인한 것으로, 이에 의한 중후군을 심정지 후 중후군(post-cardiac arrest syndrome; PCAS)라고 한다.
- [3] 일선 병원의 의사들은 심정지 후 중후군을 겪는 환자에 대한 집중 치료를 실시할 지 여부에 대해 결정을 해야 하는데, 환자를 구분하기 위해서는 신경학적 예후를 예측하기 위한 정확한 방법이 필요하다.
- [4] 종래 심정지 후 중후군의 신경학적 예후의 지표로서 가장 자주 사용되는 것으로서, CPC(cerebral performance categories)와 GOS(Glasgow outcome scoring) 시스템이 있으나, 이들은 심정지 후 수 일이 지난 뒤에 실시할 수 있는 한계가 있다.
- [5] 전술한 배경 기술은 발명자가 본 발명의 도출을 위해 보유하고 있었거나, 본 발명의 도출 과정에서 습득한 기술 정보로서, 반드시 본 발명의 출원 전에 일반 공중에게 공개된 공지 기술이라 할 수는 없다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명의 실시예들은 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법 및 이를 실행하기 위하여 기록 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램을 제공하는 것을 목적으로 한다. 다만, 이는 일 예로서, 본 발명의 목적은 이에 한정되지 않는다.

기술적 해결방법

- [7] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법은 심정지 후 중후군(post-cardiac arrest syndrome) 환자의 뇌 영상을 촬상하는 단계, 상기 촬상된 영상으로부터 상기 뇌의 대사 기능 수준을 산출하는 단계 및 상기 산출된 뇌의 대사 기능 수준에 기초하여, 신경학적 예후를 판정하는 단계를 포함한다.
- [8] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법에 있어서, 상기 뇌 영상을 촬상하는 단계는 상기 심정지 후

중후군 환자에 방사성 의약품을 주입하고, 상기 방사성 의약품이 상기 뇌에 섭취된 상태에 대한 영상을 촬상하고, 상기 뇌의 대사 기능 수준을 산출하는 단계는 상기 촬상된 영상에 기초하여 상기 뇌의 SUV(standardized uptake value)를 산출할 수 있다.

- [9] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법에 있어서, 상기 뇌의 대사 기능 수준을 산출하는 단계는 상기 뇌의 영역 중 섬 피질(insular cortex), 청각 피질(auditory cortex), 대상엽(cingulate cortex), 전두 피질(frontal association cortex), 내측 전전두 피질(medial prefrontal cortex), 운동 피질(motor cortex), 안와 전두 피질(orbitofrontal cortex), 두정부 결합 피질(parietal association cortex), 팽대후 피질(retro-splenial cortex), 일차 체감각 피질(somatosensory cortex), 시각 피질(visual cortex), 해마(hippocampus), 시상(thalamus), 중뇌(midbrain), 뇌교(pons) 및 연수(medulla) 중 적어도 어느 하나의 SUV와, 전체 뇌의 SUV를 산출할 수 있다.
- [10] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법에 있어서, 상기 뇌 영상을 촬상하는 단계는 심정지 발생 시점으로부터 제1 기간 후에 상기 영상을 촬상할 수 있다.
- [11] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법에 있어서, 상기 신경학적 예후를 판정하는 단계는 상기 산출된 뇌의 SUV가 제1 값보다 낮은 경우, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.
- [12] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법에 있어서, 상기 신경학적 예후를 판정하는 단계는 상기 산출된 뇌의 SUV와 기 설정된 SUV의 차이가 제2 값보다 높은 경우, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.
- [13] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법에 있어서, 상기 신경학적 예후를 판정하는 단계는 상기 산출된 뇌의 영역별 SUV를 상기 전체 뇌의 SUV로 나누어, SUVR(standardized uptake value ratio)을 산출하는 단계 및 상기 뇌의 영역을 제1 영역과 제2 영역으로 구분하고, 상기 제1 영역의 SUVR이 제3 값보다 낮은 경우 및 상기 제2 영역의 SUVR이 제4 값보다 높은 경우 중 적어도 어느 하나의 경우에, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [14] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법에 있어서, 상기 신경학적 예후를 판정하는 단계는 상기 산출된 뇌의 영역별 SUV를 상기 전체 뇌의 SUV로 나누어, SUVR을 산출하는 단계 및 상기 뇌의 영역을 제3 영역과 제4 영역으로 구분하고, 상기 제3 영역의 SUVR 대비 상기 제4 영역의 SUVR의 비율을 산출하여, 상기 산출된 비율이 제5 값보다 낮은 경우, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [15] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 중후군 환자의 신경학적 예후를

예측하는 방법에 있어서, 상기 제5 값은 1.22일 수 있다.

- [16] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법에 있어서, 상기 제3 영역은 전뇌(forebrain)고, 상기 제4 영역은 후뇌(hindbrain)일 수 있다.

- [17] 본 발명의 다른 실시예에 따른 컴퓨터 프로그램은 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법을 실행시키기 위하여 기록 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램이다.

- [18] 전술한 것 외의 다른 측면, 특징, 이점은 이하의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용, 청구범위 및 도면으로부터 명확해질 것이다.

발명의 효과

- [19] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법은 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 심정지 발생 직후에 예측하는 것이 가능하다.

- [20] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법은 심정지 후 증후군 환자의 PET 영상으로부터 뇌의 대사 기능 수준을 평가하고, 그에 기초하여 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 정확하게 예측할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [21] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법을 구현하기 위한 시스템을 나타내는 도면이다.

- [22] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법을 나타내는 도면이다.

- [23] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법의 모델을 나타내는 도면이다.

- [24] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 모리스 수중 미로 검사의 결과를 나타내는 도면이다.

- [25] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 FHR의 ROC 곡선을 나타낸다.

- [26] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 PET 영상과 모리스 수중 미로 검사 결과를 나타내는 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [27] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법은 심정지 후 증후군(post-cardiac arrest syndrome) 환자의 뇌 영상을 촬영하는 단계, 상기 촬영된 영상으로부터 상기 뇌의 대사 기능 수준을 산출하는 단계 및 상기 산출된 뇌의 대사 기능 수준에 기초하여, 신경학적 예후를 판정하는 단계를 포함한다.

발명의 실시를 위한 형태

- [28] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바,

특정 실시예들을 도면에 예시하고 발명의 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시예로 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 다른 실시예에 도시되어 있다 하더라도, 동일한 구성요소에 대하여서는 동일한 식별부호를 사용한다.

- [29] 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 구성요소들은 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다.
- [30] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [31] 이하, 첨부된 도면들에 도시된 본 발명에 관한 실시예들을 참조하여 본 발명을 상세히 설명한다.
- [32]
- [33] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법을 구현하기 위한 시스템(10)을 나타내는 도면이고, 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법을 나타내는 도면이다.
- [34] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법을 구현하기 위한 시스템(10)은 정보처리부(100)와, 활상부(200)와, 데이터베이스부(300)를 포함할 수 있다.
- [35] 정보처리부(100)는 프로세서(processor)와 같이 데이터를 처리할 수 있는 모든 종류의 장치를 포함할 수 있다. 여기서, '프로세서(processor)'는, 예를 들어 프로그램 내에 포함된 코드 또는 명령으로 표현된 기능을 수행하기 위해 물리적으로 구조화된 회로를 갖는, 하드웨어에 내장된 데이터 처리 장치를 의미할 수 있다. 이와 같이 하드웨어에 내장된 데이터 처리 장치의 일 예로서, 마이크로프로세서(microprocessor), 중앙처리장치(central processing unit; CPU), 프로세서 코어(processor core), 멀티프로세서(multiprocessor), ASIC(application-specific integrated circuit), FPGA(field programmable gate array) 등의 처리 장치를 망라할 수 있으나, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.
- [36] 정보처리부(100)는 활상부(200)로부터 전달 받은 심정지 후 증후군 환자의 뇌 영상에 기초하여, 뇌의 대사 기능 수준을 산출할 수 있다. 또한, 정보처리부(100)는 산출된 뇌의 대사 기능 수준에 기초하여, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 판정할 수 있다.

- [37] 보다 구체적으로, 정보처리부(100)는 촬영부(200)가 촬영한 심정지 후 증후군 환자의 FDG-PET(fludeoxyglucose-positron emission tomography) 영상에 기초하여, 심정지 후 증후군 환자의 뇌의 포도당 대사 기능 수준을 산출할 수 있다. 이때, 포도당 대사 기능 수준은 SUV(standardized uptake value; 표준 섭취 계수)로 산출할 수 있다. 표준 섭취 계수는 포도당을 포함하는 방사성 의약품(예를 들어, 18F-FDG)이 균등하게 퍼져 있다는 가정 하에, 대상 영역 내에 방사성 의약품이 평균보다 얼마나 높게 또는 낮게 섭취되었는지를 평가하는 단위이다.
- [38] 일 실시예로, 정보처리부(100)는 통신망 등을 통해 스마트폰(400-1)이나 컴퓨터(400-2)와 같은 개인 단말기와 데이터를 송수신할 수 있다. 이에 따라 정보처리부(100)는 개인 단말기를 통해 환자에 대한 정보를 제공받을 수 있으며, 판정된 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 개인 단말기로 제공할 수 있다.
- [39] 촬영부(200)는 심정지 후 증후군 환자의 뇌 영상을 촬영한다. 일 실시예로, 촬영부(200)는 핵의학 영상을 촬영하는 장치일 수 있다. 보다 구체적으로, 촬영부(200)는 방사성 의약품으로서 포도당 유사 물질인 18F-FDG(18F-fludeoxyglucose)가 뇌에 흡수되는 정도를 확인할 수 있는 FDG-PET 장치일 수 있다. 촬영부(200)는 심정지 후 증후군 환자에 주입된 18F-FDG를 마커로 이용하여, 심정지 후 증후군 환자의 뇌 영상을 촬영하고, 그로부터 포도당 대사를 확인할 수 있다.
- [40] 촬영부(200)에서 촬영된 영상은 정보처리부(100)로 전달될 수 있다. 정보처리부(100)는 촬영된 영상에 기초하여 뇌의 대사 기능 수준을 산출할 수 있다.
- [41] 데이터베이스부(300)에는 심정지 후 증후군의 신경학적 예후를 예측하고자 하는 환자의 건강 및 영양 상태를 포함하는 정보가 저장될 수 있다. 또한, 데이터베이스부(300)에는 정보처리부(100)가 산출하는 뇌의 대사 기능 수준에 관한 정보와, 산출된 SUV를 비교하기 위한 기준값(예를 들어, 후술하는 제1 값 내지 제4 값 등)들이 저장될 수 있다.
- [42] 일 실시예로, 시스템(10)에는 개인 단말기로서 스마트폰(400-1)과 컴퓨터(400-2)가 더 포함될 수 있다. 스마트폰(400-1) 또는 컴퓨터(400-2)는 통신망 등을 통해 정보처리부(100)와 데이터를 송수신할 수 있으며, 이를 위한 디스플레이부(D) 또는 인터페이스부(미도시) 등을 포함할 수 있다.
- [43] 도 2를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법은 심정지 후 증후군 환자의 뇌 영상을 촬영하는 단계(S100)와, 촬영된 영상에 기초하여 뇌의 대사 기능 수준을 산출하는 단계(S200) 및 산출된 뇌의 대사 기능 수준에 기초하여 신경학적 예후를 판정하는 단계(S300)를 포함할 수 있다.
- [44] 먼저, 심정지 후 증후군 환자의 뇌 영상을 촬영하는 단계(S100)에서, 촬영부(200)를 이용하여 심정지 후 증후군 환자의 뇌 영상을 촬영한다.

- [45] 보다 구체적으로, 심정지 후 증후군 환자의 체내에 방사성 의약품을 주입한다. 방사성 의약품은 포도당 유사 물질인 18F-FDG가 이용될 수 있으며, 18F-FDG는 환자의 체내에 정맥을 통해 주입되어, 뇌에 흡수될 수 있다.
- [46] 그리고 제1 기간이 지난 후, 촬영부(200)를 이용해 심정지 후 증후군 환자의 뇌 영상을 촬영할 수 있다. 보다 구체적으로, 촬영된 영상은 18F-FDG가 심정지 후 증후군 환자의 뇌에 흡수된 정도를 확인할 수 있는 FDG-PET 영상일 수 있다.
- [47] 일 실시예로, 제1 기간은 3 시간일 수 있다. 즉, 본 발명의 일 실시예에서는 심정지가 발생하고 3 시간 후에 FDG-PET 영상을 촬영하고, 이로부터 신경학적 예후를 예측할 수 있다.
- [48] 종래의 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하기 위한 방법으로서 이용되는 CPC(cerebral performance categories) 또는 GOS(Glasgow outcome scoring) 시스템의 경우, 심정지가 발생하고 나서 수 일 후에 검사를 실시할 수 있기 때문에, 신경학적 예후를 조기에 예측하기 어렵다.
- [49] 반면, 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하기 위한 방법은 심정지가 발생하고 나서 3 시간 후(바람직하게는 3 시간 내지 6 시간 사이, 보다 바람직하게는 3 시간 내지 4 시간 사이)에 환자의 PET 영상을 촬영하고, 이로부터 신경학적 예후를 조기에 예측할 수 있다.
- [50] 다음, 촬영된 영상으로부터 심정지 후 증후군 환자의 뇌의 대사 기능 수준을 산출한다(S200). 일 실시예로, 정보처리부(100)는 촬영부(200)로부터 촬영된 영상을 전달 받아, 그에 기초하여 뇌의 대사 기능 수준을 산출할 수 있다. 뇌의 대사 기능 수준은 심정지 후 증후군 환자의 체내에 주입된 방사성 의약품(예를 들어, 18F-FDG)이 뇌에 흡수된 정도를 나타낼 수 있다. 보다 구체적으로, 뇌의 대사 기능 수준은 포도당을 포함하는 방사성 의약품인 18F-FDG가 뇌에 흡수된 정도인 포도당 대사 기능 수준을 의미하며, SUV로 나타낼 수 있다.
- [51] 본 발명의 일 실시예에서는 심정지 후 증후군 환자의 뇌의 대사 기능 수준을 SUV로 산출할 수 있다. 보다 구체적으로, 정보처리부(100)는 촬영된 영상으로부터 18F-FDG가 뇌에 섭취된 정도를 산출하고, 이에 기초하여 뇌의 영역별 SUV 및 전체 뇌의 SUV를 산출할 수 있다.
- [52] 일 실시예로, 뇌의 대사 기능 수준을 산출하는 단계는 뇌의 영역 중 섬 피질(insular cortex), 청각 피질(auditory cortex), 대상엽(cingulate cortex), 전두 피질(frontal association cortex), 내측 전전두 피질(medial prefrontal cortex), 운동 피질(motor cortex), 안와 전두 피질(orbitofrontal cortex), 두정부 결합 피질(parietal association cortex), 팽대후 피질(retro-splenial cortex), 일차 체감각 피질(somatosensory cortex), 시각 피질(visual cortex), 해마(hippocampus), 시상(thalamus), 중뇌(midbrain), 뇌교(pons) 및 연수(medulla) 중 적어도 어느 하나의 SUV와, 전체 뇌의 SUV를 산출할 수 있다.
- [53] 다음, 산출된 뇌의 대사 기능 수준에 기초하여, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 판정한다(S300). 일 실시예로, 정보처리부(100)는 산출한 뇌의

대사 기능 수준 또는 데이터베이스부(300)에 저장된 뇌의 대사 기능 수준에 기초하여, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 판정할 수 있다.

- [54] 일 실시예로, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 판정하는 단계는 산출된 뇌의 SUV가 제1 값보다 낮은 경우, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.
- [55] 보다 구체적으로, 정보처리부(100)는 산출한 뇌의 영역별 SUV 및/또는 전체 뇌의 SUV가 제1 값보다 낮은 경우, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다. 이때, 뇌의 영역별 SUV는 뇌의 영역 중 섬 피질, 청각 피질, 대상엽, 전두 피질, 내측 전전두 피질, 운동 피질, 안와 전두 피질, 두정부 결합 피질, 땀대후 피질, 일차 체감각 피질, 시각 피질, 해마, 시상, 중뇌 및 뇌교 중 적어도 어느 하나의 SUV일 수 있다.
- [56] 또한, 제1 값은 데이터베이스부(300)에 미리 저장된 값으로서, 산출된 뇌의 영역별 SUV 및 전체 뇌의 SUV와 비교하기 위한 기준값일 수 있다. 제1 값은 뇌의 영역별 및 전체 뇌에 대해 각각 다른 값을 가질 수 있다.
- [57] 즉, 정보처리부(100)는 산출한 뇌의 영역별 SUV 중 적어도 어느 하나가 제1 값보다 낮은 경우 및 산출한 전체 뇌의 SUV가 제1 값보다 낮은 경우 중 적어도 어느 하나의 경우에, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.
- [58] 일 실시예로, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 판정하는 단계는 산출된 뇌의 SUV와 기 설정된 SUV의 차이인 SUV_{delta} 가 제2 값보다 높은 경우, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.
- [59] 보다 구체적으로, 정보처리부(100)는 산출한 뇌의 영역별 SUV_{delta} 및/또는 전체 뇌의 SUV_{delta} 가 제2 값보다 높은 경우, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다. 이때, 뇌의 영역별 SUV_{delta} 는 뇌의 영역 중 섬 피질, 청각 피질, 대상엽, 내측 전전두 피질, 운동 피질, 안와 전두 피질, 두정부 결합 피질, 땀대후 피질, 일차 체감각 피질, 시각 피질 및 해마 중 적어도 어느 하나의 SUV_{delta} 일 수 있다.
- [60] 또한, 기 설정된 SUV는 데이터베이스부(300)에 미리 저장된 값으로서, 산출된 뇌의 영역별 SUV_{delta} 및 전체 뇌의 SUV_{delta} 와 비교하기 위한 기준 SUV일 수 있다. 일 실시예로, 기준 SUV는 심정지를 겪지 않았으며, 대사 질환이 없는 경우의 뇌의 영역별 SUV 및 전체 뇌의 SUV의 평균값일 수 있다. 기 설정된 SUV(기준 SUV)는 뇌의 영역별 및 전체 뇌에 대해 각각 다른 값을 가질 수 있다.
- [61] 또한, 제2 값은 데이터베이스부(300)에 미리 저장된 값으로서, 산출된 뇌의 영역별 SUV 및 전체 뇌의 SUV와 기준 SUV의 차이를 비교하기 위한 기준값일 수 있다. 제2 값은 뇌의 영역별 및 전체 뇌에 대해 각각 다른 값을 가질 수 있다.
- [62] 즉, 정보처리부(100)는 산출한 뇌의 영역별 SUV 중 적어도 어느 하나와 기 설정된 SUV의 차이가 제2 값보다 높은 경우 및 산출한 전체 뇌의 SUV와 기 설정된 SUV의 차이가 제2 값보다 높은 경우 중 적어도 어느 하나의 경우에,

심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.

- [63] 일 실시예로, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 판정하는 단계(S300)는 산출된 뇌의 영역별 SUV를 전체 뇌의 SUV로 나누어, SUVR(standardized uptake value ratio)를 산출하는 단계와, 뇌의 영역을 제1 영역과 제2 영역으로 구분하고, 상기 제1 영역의 SUVR이 제3 값보다 낮은 경우 및 상기 제2 영역의 SUVR이 제4 값보다 높은 경우 중 적어도 어느 하나의 경우에, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [64] 보다 구체적으로, 정보처리부(100)는 SUVR를 산출하는 단계에서, 산출한 뇌의 영역별 SUV를 전체 뇌의 SUV로 나누어, SUVR을 산출할 수 있다. 이때, 뇌의 영역별 SUV는 뇌의 영역 중 대상엽, 전두 피질, 내측 전전두 피질, 운동 피질, 안와 전두 피질, 두정부 결합 피질, 팽대후 피질, 일차 체감각 피질, 시각 피질, 뇌교 및 연수 중 적어도 어느 하나의 SUV일 수 있다.
- [65] 다음, 정보처리부(100)는 뇌의 영역을 제1 영역과 제2 영역으로 구분하고, 제1 영역의 SUVR이 제3 값보다 낮은 경우 및 제2 영역의 SUVR이 제4 값보다 높은 경우 중 적어도 어느 하나의 경우에, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.
- [66] 일 실시예로, 제1 영역은 뇌의 영역 중 대상엽, 전두 피질, 내측 전전두 피질, 운동 피질, 안와 전두 피질, 두정부 결합 피질, 팽대후 피질, 일차 체감각 피질 및 시각 피질 중 적어도 어느 하나일 수 있다.
- [67] 일 실시예로, 제2 영역은 뇌의 영역 중 뇌교 및 연수 중 적어도 어느 하나일 수 있다.
- [68] 이때, 제3 값 및 제4 값은 데이터베이스부(300)에 미리 저장된 값으로서, 산출된 뇌의 영역별 SUVR과 비교하기 위한 기준값일 수 있다. 제3 값 및 제4 값은 뇌의 영역별로 각각 다른 값을 가질 수 있다.
- [69] 보다 구체적으로, 제3 값은 뇌의 영역 중 대상엽, 전두 피질, 내측 전전두 피질, 운동 피질, 안와 전두 피질, 두정부 결합 피질, 팽대후 피질, 일차 체감각 피질 및 시각 피질의 SUVR에 대한 기준값이고, 제4 값은 뇌교 및 연수의 SUVR에 대한 기준값일 수 있다.
- [70] 즉, 정보처리부(100)는 산출한 뇌의 영역별 SUV를 전체 뇌의 SUV로 나누어 산출한 SUVR에 있어서, 제1 영역의 SUVR 중 적어도 어느 하나가 제3 값보다 낮은 경우 및 제2 영역의 SUVR 중 적어도 어느 하나가 제4 값보다 높은 경우 중 적어도 어느 하나의 경우에, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.
- [71] 일 실시예로, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 판정하는 단계는 산출된 뇌의 영역별 SUV를 전체 뇌의 SUV로 나누어, SUVR을 산출하는 단계와, 뇌의 영역을 제3 영역과 제4 영역으로 구분하고, 제3 영역의 SUVR 대비 제4 영역의 SUVR의 비율을 산출하여, 산출된 비율이 제5 값보다 낮은 경우, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정하는 단계를 포함할 수 있다.

- [72] 보다 구체적으로, 정보처리부(100)는 SUVR을 산출하는 단계에서, 산출한 뇌의 영역별 SUV를 전체 뇌의 SUV로 나누어, SUVR을 산출할 수 있다.
- [73] 다음, 정보처리부(100)는 뇌의 영역을 제3 영역과 제4 영역으로 구분하고, 제3 영역의 SUVR 대비 제4 영역의 SUVR의 비율을 산출하여, 산출된 비율이 제5 값보다 낮은 경우, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.
- [74] 이때, 제3 영역은 전뇌(forebrain) 영역으로서, 섬 피질, 청각 피질, 대상엽, 전두 피질, 내측 전전두 피질, 운동 피질, 안와 전두 피질, 두정부 결합 피질, 땀대후 피질, 일차 체감각 피질 및 시각 피질을 포함하는 영역일 수 있다. 또한, 제4 영역은 후뇌(hindbrain) 영역으로서, 중뇌, 뇌교 및 연수를 포함하는 영역일 수 있다.
- [75] 즉, 제3 영역의 SUVR 대비 제4 영역의 SUVR 비율은 전뇌의 SUVR 대비 후뇌의 SUVR의 비율로서, FHR(forebrain-to-hindbrain ratio)로 나타낼 수 있다.
- [76] 다음, 정보처리부(100)는 산출된 비율이 제5 값보다 낮은 경우, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.
- [77] 이때 제5 값은 데이터베이스부(300)에 미리 저장된 값으로서, 산출된 제3 영역의 SUVR 대비 제4 영역의 SUVR의 비율을 비교하기 위한 기준값일 수 있다. 일 실시예로, 제5 값은 1.22일 수 있다.
- [78] 즉, 정보처리부(100)는 제3 영역의 SUVR 대비 제4 영역의 SUVR가 제5 값보다 낮은 경우, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정할 수 있다.
- [79]
- [80] <실시예>
- [81] 1. 실험체 선정
- [82] 실험체로서 병원체가 없는 수컷 Sprague Dawley 쥐(18 개체, $372.5 \pm 23.68g$, 12 주령)를 이용하였다. 실험용 쥐는 12 시간 주/야 사이클, 습도 50 ~ 60%에서 사육되었으며, 실험 시작 전 3주 동안 음식과 물을 자유롭게 섭취하게 하였다. 결과 보고를 위해, ARRIVE(Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) 가이드라인을 따랐다.
- [83]
- [84] 2. 실험 설계
- [85] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법의 모델을 나타내는 도면이다.
- [86] 도 3을 참조하면, 심정지를 유도하기 2일 전에 실험체에 대해 PET 스캔을 실시하여, 뇌의 각 영역별 SUV를 얻었다. 또한 심정지 유도 1일 전에 실험체에 대해 모리스 수중 미로 검사(Morris water maze test)를 실시했다. 그리고 실험체에 대해 심정지를 유도한 다음, 3 시간 뒤에 다시 PET 스캔을 실시하여, 심정지 후 증후군의 실험체에 있어서 신경학적 예후의 지표로서 ^{18}F -FDG 뇌 PET의 값을 조사하였다.

- [87] 심정지 후 2 주 뒤에, 실험체에 대해 다시 모리스 수중 미로 검사를 실시하여, 최종적인 신경학적 예후를 평가하였다. 실험 결과에 따라, 실험체를 CPC 1 또는 CPC 2에 상응하는 신경학적 예후가 좋은 그룹과, CPC 3 이상에 상응하는 신경학적 예후가 나쁜 그룹으로 구분했다. 그리고 두 그룹 사이의 FDG 뇌 PET 결과를 비교했다.
- [88]
- [89] 3. 심정지 유도
- [90] 실험체에 심정지를 유도하기 위해, 마취실에서 14% 아이소플루레인(isoflurane)을 이용해 전신 마취를 실시했다. 전신 마취 직후 심정지 유도 전에 동맥혈 가스 분석(arterial blood gas analysis; ABGA)을 실시했다. 동맥혈 가스 분석에서는 고동맥으로부터 동맥혈 샘플을 채취하여 분석했다.
- [91] 첫 번째 동맥혈 가스 분석 후, 18 게이지 카테터를 이용해 기관삽관을 실시했다. 실험체는 인공호흡기로 volume control mode에서 산소 농도 21%로 기계 호흡했다. 그리고 평균 동맥압(MAP), 심박수, 심전도 검사(ECG) 및 직장 온도를 지속적으로 모니터링했다. 혈액 샘플 채취를 위해 폴리에틸렌 튜빙을 이용해 오른쪽 고동맥에 카테터를 꽂고, 평균 동맥압을 계속 모니터링 했다. 심전도 검사 모니터링을 위해, 두 개의 전극을 가슴의 피하에 위치시켰다. 실험 전체에 걸쳐 온도 조절 시스템을 이용해 직장 온도를 모니터링하고, 36 °C 내지 37 °C로 유지했다.
- [92] 다음, 마취된 실험체를 10 분 간 관찰한 다음, 염화칼륨 혼합물로 심정지를 유도했다. 심정지(평균 동맥압 10 mmHg 미만) 유도 후, 흡입 마취 및 기계 호흡을 중지했다. 심정지 유도 후 5 분이 지난 다음, 200 bpm 속도의 수동 압박으로 심폐 소생(CPR)을 실시하고, 흡기 산소 분율 100%(FiO2)로 기계 호흡을 다시 실시했다. CPR quality는 평균 동맥압 파형을 분석하여 평가했다. 그리고 글루콘산 칼슘(calcium gluconate) 1 회량(15 μ m/kg)을 정맥 주사하고, 희석 에프네프린(epinephrine) 1 회량(5 μ m/kg)을 자발 순환 회복(return to spontaneous circulation; ROCS)까지 3 분 간격으로 정맥 주사했다. 최소 30 초 동안 자발적인 평균 동맥압이 65 mmHG를 넘는 경우, 자발 순환 회복으로 간주했다. 15 분 내에 자발 순환 회복에 이르지 못한 실험체에 대해서는 심폐 소생술을 더 이상 실시하지 않고, 실험에서 제외했다.
- [93] 기계 호흡은 심정지 후 실험 종료까지 유지했다. 자발 순환 회복 후 20 분 뒤에 두 번째 동맥혈 가스 분석을 실시했다. 동맥혈 가스 분석 후, 고동맥으로부터 카테터를 제거하고, 상처를 봉합했다. 자발 순환 회복 후 30 분이 지났을 때, 흡기 산소 분율을 21%로 낮췄고, 자발 순환 회복 후 60 분이 지났을 때, 실험을 종료했다.
- [94]
- [95] 4. 모리스 수중 미로 검사

[96] 실험에 사용된 미로는 검정색 내부가 온도 22 °C 내지 24 °C로 유지되는 물로 채워진 원형 풀(직경 1.83 m, 깊이 0.6 m)로 이루어진다. 학습 단계에서, 수면의 1 cm 아래에 플렉시글라스 이스케이프 플랫폼(Plexiglas escape platform; 직경 10 cm)을 두고, 실험체에게 보이지 않도록 했다. 플랫폼은 4분면 중 하나에 위치시켰고, 실험체는 다른 사분면에서 숨겨진 플랫폼을 찾도록 했다. 5 일 연속으로 하루에 4 번의 시도를 하도록 실험체를 훈련시켰으며, 숨겨진 플랫폼을 찾는데 시도당 120 초를 부여했다. 검사실은 외벽 상에 위치하며, 눈에 두드러지는 검정색 및 흰색의 단서들을 포함했다. 모든 검사에 대해 미로에서 실험체의 움직임 및 수영 패턴을 추적 및 녹화하는데 컴퓨터 추적 시스템을 사용했다. 각각의 시도에 대해 미로에서의 수영 시간 및 거리를 녹화했다. 학습 단계 완료 후에, 실험체에 대해 심정지 및 심폐 소생 전과, 그로부터 2주 후에 각각 모리스 수중 미로 검사를 실시했다.

[97]

[98] 5. FDG-PET

[99] 소형 동물용 PET 시스템을 이용해 PET 스캔을 실시했다. 시야각 중심에서 공간 분해능은 1.3 mm였다. PET 스캔 전에 12 시간(12.2 ± 0.9 시간) 동안 실험체를 단식하게 했다. 1.5 % 아이소플루오레인으로 실험체를 전신 마취하고, 방사성 트레이서(9.5 ± 0.7 MBq/0.1 ml)를 정맥 주사했다. ^{18}F -FDG 주입 1 시간 후에, 30 분 동안 정적 뇌 PET 영상을 얻었다. 실험체는 PET 스캔 전에 케이지의 온열 패드 위에 두었고, 온도는 섭씨 기간 동안 30 °C로 유지했다. 획득한 영상은 3D OSEM(3-dimensional ordered-subset expectation maximization) 알고리즘을 이용해 0.8 mm 두께로 0.2 mm * 0.2 mm 픽셀 크기로 재구성했다.

[100]

[101] 6. PET 영상 분석

[102] PMOD 3.3 소프트웨어를 이용해 숙련된 핵의학 의사가 PET 데이터 분석을 실시했다. 30 분 이상 얻어진 PET 데이터는 실험체의 뇌에 대해 관심 영역(VOI) 템플릿에 수동으로 co-registered되었다. 각각의 VOI(volume of interest)에 대해 SUV를 얻었다. 주입된 1회량과 실험체의 체중에 따라 SUV를 계산했다. 쌍을 이루는 기관에 대해서는 좌측 및 우측 SUV의 평균을 냈다. 해마(hippocampus)와 소뇌(cerebellum)의 소구역을 합쳤다. 또한, 섬 피질(insular cortex), 청각 피질(auditory cortex), 대상엽(cingulate cortex), 전두 피질(frontal association cortex), 내측 전전두 피질(medial prefrontal cortex), 운동 피질(motor cortex), 안와 전두 피질(orbitofrontal cortex), 두정부 결합 피질(parietal association cortex), 땀대후 피질(retro-splenial cortex), 일차 체감각 피질(somatosensory cortex), 시각 피질(visual cortex), 해마, 시상(thalamus), 중뇌(midbrain), 뇌교(pons), 연수(medulla) 그리고 전체 뇌(whole brain)의 VOI에 대해 분석했다. 기준 SUV(도 3에 나타낸 심정지 2 일 전에 촬영한 PET 영상으로부터 산출)로부터 심정지 후 3 시간 뒤의 SUV의 차이로 각 영역의 SUV 변화($\text{SUV}_{\text{delta}}$)를 계산했다. 상대

글루코스 대사를 평가하기 위해, 각 영역의 SUV를 전뇌의 SUV로 나누어 SUV 비(SUVR)를 얻었다. SUVR에 기초하여, 전뇌 영역 내의 VOI의 평균값을 후뇌 영역 내의 VOI의 평균값으로 나뉘, 전뇌 대 후뇌 비(FHR)를 계산했다.

[103]

[104] 7. 통계 분석

[105] 모든 통계 분석은 MedCalc 소프트웨어를 이용해 실시했다. 두 독립 그룹(신경학적 예후가 좋은 그룹, 신경학적 예후가 나쁜 그룹) 간의 차이를 분석하기 위해 Mann-Whitney 테스트를 실시했고, 기준 SUV와 3 시간 후 SUV 사이의 차이를 평가하기 위해 Wilcoxon signed rank test를 실시했다. 신경학적 예후가 좋은 그룹과 신경학적 예후가 나쁜 그룹 사이의 컷오프 값은 실험 2주 전 모리스 수중 미로 검사에서 수영 시간의 중간값으로부터 얻었다. 우수한 신경학적 예후를 위한 PET 섭취의 예상값을 평가하기 위해 ROC(receiver-operating-characteristic) 곡선을 이용했다. 민감도와 특이도의 최대합인 Youden index를 이용해 최적 컷오프 값을 결정했다. P 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의미한 것으로 보았다. 모든 데이터는 사분범위(interquartile range)에서의 중간값으로 나타냈다.

[106]

[107] 8. 결과

[108] (1) 모리스 수중 미로 검사 결과

[109] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 모리스 수중 미로 검사의 결과를 나타내는 도면이다.

[110] 보다 구체적으로, 도 4는 실험체에 심정지 유도 후 2 주 지난 뒤에 실시한 모리스 수중 미로 검사의 결과를 나타내는 도면으로, 원 표시는 미로를 통과하는데 50초 미만이 소요된 실험체이고, 삼각형 표시는 미로를 통과하는데 50초 이상이 소요된 실험체이다. 미로를 통과하는데 50초 미만이 소요된 실험체를 신경학적 예후가 우수한 그룹으로 분류했고, 미로를 통과하는데 50초 이상이 소요된 실험체를 신경학적 예후가 나쁜 그룹으로 분류했다(2주 전에 사망한 실험체도 신경학적 예후가 나쁜 그룹으로 분류함). 두 그룹에 대해 실험 전후로 혈압, 심박수 및 ABGA를 측정했으며, 그 결과는 두 그룹 사이에 유의미한 차이가 없었다.

[111]

[112] (2) PET 영상 분석

[113] [표1]

	Good outcome (n=8)	Poor outcome (n=10)	p
Insular Cortex	4.55 (4.03~5.35)	2.84 (2.46~3.85)	0.009*
Auditory Cortex	4.01 (3.75~5.54)	2.66 (2.27~3.43)	0.006*
Cingulate Cortex	5.24 (4.84~6.52)	3.22 (2.49~4.02)	0.004*
Frontal Association Cortex	4.73 (3.5~5.36)	2.43 (1.76~3.06)	0.001*
Medial Prefrontal Cortex	5.34 (5.15~6.36)	3.48 (2.67~4.61)	0.006*
Motor Cortex	4.84 (4.12~5.92)	2.67 (2.03~3.4)	0.002*
Orbitofrontal Cortex	5.22 (4.54~5.97)	3.12 (2.37~4.23)	0.002*
Parietal Association Cortex	4.41 (4.12~5.91)	2.6 (2.19~3.4)	0.006*
Retro-splenic Cortex	4.53 (3.83~5.46)	2.79 (2.32~3.54)	0.009*
Somatosensory Cortex	4.48 (4.23~5.9)	2.7 (2.25~3.56)	0.004*
Visual Cortex	4.55 (3.63~5.58)	2.66 (2.26~3.5)	0.009*
Hippocampus	3.78 (3.51~4.43)	2.65 (2.07~3.37)	0.004*
Thalamus	4.8 (4.47~5.84)	3.2 (2.43~4.27)	0.006*
Midbrain	4.36 (4.17~5.29)	3.07 (2.38~4.23)	0.016*
Pons	3.49 (2.84~4.3)	2.3 (1.82~3.42)	0.034*
Medulla	3.76 (3.06~4.67)	2.54 (2.13~3.86)	0.055
Whole Brain	5.94 (5.43~6.88)	3.02 (2.28~3.77)	0.001*

[114] 표 1은 심정지 유도 후 3 시간 뒤에 획득한 PET 영상으로부터 산출한 뇌의 각 영역별 SUV 값과 전체 뇌의 SUV 값을 나타낸다(사분범위에서의 중간값이며 Mann-Whitney test 사용. * $p < 0.05$).

[115] 표 1에 나타낸 바와 같이, 신경학적 예후가 좋은 그룹과 비교했을 때, 신경학적 예후가 나쁜 그룹에서는 연수(medulla)를 제외하고 뇌의 모든 영역에서 SUV 값이 감소했다.

[116]

[117] [표2]

	Good outcome (n=8)	Poor outcome (n=10)	p
Insular Cortex	1.33 (0.9-1.75)	2.46 (1.81-3.41)	0.034*
Auditory Cortex	1.46 (0.63-1.87)	2.56 (2.22-3.11)	0.012*
Cingulate Cortex	1.71 (0.64-2.79)	3.85 (2.86-4.47)	0.012*
Frontal Association Cortex	1.29 (0.08-1.89)	2.7 (1.61-3.16)	0.055
Medial Prefrontal Cortex	1.34 (0.36-2.53)	3.78 (2.37-4.41)	0.027*
Motor Cortex	1.15 (0.66-2.31)	3.49 (2.54-3.95)	0.016*
Orbitofrontal Cortex	1.28 (0.48-2.28)	3.3 (1.99-3.91)	0.043*
Parietal Association Cortex	1.48 (0.48-2.34)	3.27 (2.76-3.96)	0.012*
Retro-splenia Cortex	1.62 (0.18-2.44)	3.14 (2.35-3.92)	0.027*
Somatosensory Cortex	1.47 (0.77-2.24)	3.33 (2.56-3.82)	0.012*
Visual Cortex	1.42 (0.22-2.63)	3.17 (2.38-3.95)	0.027*
Hippocampus	0.76 (-0.08-2.16)	2.04 (1.33-2.61)	0.009*
Thalamus	1.39 (0.08-2.16)	2.89 (1.9-3.59)	0.055
Midbrain	1.17 (0.19-2.04)	2.5 (1.38-3.12)	0.083
Pons	1.17 (0.47-1.67)	1.71 (1.17-2.31)	0.101
Medulla	1.03 (-0.05-1.6)	1.56 (1.08-2.23)	0.101
Whole Brain	1.41 (0.39-1.73)	2.85 (1.85-3.44)	0.012*

[118] 표 2는 뇌의 각 영역과 전체 뇌에 대한 기준 SUV와 심정지 유도 후 3 시간 뒤의 SUV의 차이(SUV_{delta})를 나타낸다(사분범위에서의 중간값이며 Mann-Whitney test 사용. *p < 0.05).

[119] 표 2에 나타낸 바와 같이, 신경학적 예후가 나쁜 그룹과 비교했을 때, 신경학적 예후가 좋은 그룹은 뇌의 영역 중 섬 피질, 청각 피질, 대상엽, 내측 전전두 피질, 운동 피질, 안와 전두 피질, 두정부 결합 피질, 팽대후 피질, 일차 체감각 피질, 시각 피질 및 해마와, 전체 뇌에 있어서 SUV_{delta} 값이 유의미하게 낮았다. 즉, 신경학적 예후가 좋은 그룹의 경우, 심정지 전후를 기준으로 뇌의 일부 영역 및 전체 뇌에 대해 SUV 값의 차이가 유의미하게 작았다.

[120]

[121] [표3]

	Good outcome (n=8)	Poor outcome (n=10)	p
Insular Cortex	0.99 (0.97-1.09)	0.99 (0.96-1.03)	0.829
Auditory Cortex	1 (0.91-1.07)	0.92 (0.88-0.99)	0.203
Cingulate Cortex	1.25 (1.15-1.3)	1.06 (0.98-1.1)	0.001*
Frontal Association Cortex	1.02 (0.88-1.11)	0.8 (0.66-0.92)	0.012*
Medial Prefrontal Cortex	1.24 (1.2-1.28)	1.16 (1.1-1.19)	0.001*
Motor Cortex	1.12 (1.04-1.18)	0.88 (0.8-0.97)	0.003*
Orbitofrontal Cortex	1.14 (1.1-1.22)	1.04 (0.96-1.11)	0.021*
Parietal Association Cortex	1.03 (1-1.21)	0.84 (0.79-0.95)	0.002*
Retro-splenic Cortex	1.02 (0.97-1.09)	0.87 (0.84-0.99)	0.021*
Somatosensory Cortex	1.08 (1.03-1.21)	0.92 (0.88-0.99)	0.006*
Visual Cortex	1.04 (0.96-1.14)	0.84 (0.81-0.99)	0.021*
Hippocampus	0.85 (0.81-0.89)	0.89 (0.84-0.92)	0.146
Thalamus	1.12 (1.05-1.17)	1.08 (1-1.13)	0.460
Midbrain	1.01 (0.94-1.05)	1.04 (1-1.12)	0.315
Pons	0.75 (0.62-0.84)	1.04 (0.75-1.1)	0.043*
Medulla	0.83 (0.65-0.92)	1.03 (0.88-1.19)	0.012*

[122] 표 3은 심정지 유도 후 3 시간이 지난 뒤의 상대 글루코스 대사(relative glucose metabolism)를 나타낸다. 보다 구체적으로, 상대 글루코스 대사를 나타내는 지표인 SUVR은 뇌의 각 영역별 SUV 값을 전체 뇌의 SUV로 나눈 값이다(사분범위에서의 중간값이며 Mann-Whitney test 사용. * $p < 0.05$).

[123] 표 3에 나타낸 바와 같이, 신경학적 예후가 좋은 그룹은 신경학적 예후가 나쁜 그룹에 비해 뇌의 영역 중 대상엽, 전두 피질, 내측 전전두 피질, 운동 피질, 안와 전두 피질, 두정부 결합 피질, 팽대후 피질, 일차 체감각 피질 및 시각 피질의 SUVR이 유의미하게 높았다. 반면, 뇌의 영역 중 뇌교 및 연수의 SUVR은 신경학적 예후가 좋은 그룹이 신경학적 예후가 나쁜 그룹보다 유의미하게 낮았다.

[124] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 FHR의 ROC 곡선을 나타낸다.

[125] 보다 구체적으로, 도 5에는 심정지 후 증후군의 예후에 따른 심정지 후 3 시간 뒤 PET에서의 전뇌 대 후뇌의 SUVR의 차이에 기초하여 산출한 전뇌 대 후뇌 비(FHR)에 관한 것이다. 최적 컷오프 값은 1.22(곡선 하부 면적 0.969, $p < 0.001$)이고, FHR은 민감도 90%, 특이도 100%로 우수한 신경학적 예후를 예측했다.

- [126] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 PET 영상과 모리스 수중 미로 검사 결과를 나타내는 도면이다.
- [127] 보다 구체적으로, 도 6의 A는 신경학적 예후가 우수한 그룹의 3 시간 뒤 PET 영상이고, 도 6의 B는 신경학적 예후가 나쁜 그룹의 3 시간 뒤 PET 영상이다. 또한, 도 6의 C는 신경학적 예후가 우수한 그룹의 모리스 수중 미로 검사 결과이고, 도 6의 D는 신경학적 예후가 나쁜 그룹의 모리스 수중 미로 검사 결과이다.
- [128] 도 6의 A 내지 도 6의 D를 참조하면, 신경학적 예후가 우수한 그룹의 FHR은 1.74였으며, 미로를 통과하는데 소요된 시간 및 거리는 각각 13.1분, 398.2cm였다. 반면, 신경학적 예후가 나쁜 그룹의 FHR은 0.85였으며, 미로를 통과하는데 소요된 시간 및 거리는 각각 114.7분, 2888.9cm였다.
- [129] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법은 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 심정지 발생 직후에 예측하는 것이 가능하다.
- [130] 본 발명의 일 실시예에 따른 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법은 심정지 후 증후군 환자의 PET 영상으로부터 뇌의 대사 기능 수준을 평가하고, 그에 기초하여 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 정확하게 예측할 수 있다.
- [131] 이상 설명된 본 발명에 따른 실시예는 컴퓨터 상에서 다양한 구성요소를 통하여 실행될 수 있는 컴퓨터 프로그램의 형태로 구현될 수 있으며, 이와 같은 컴퓨터 프로그램은 컴퓨터로 판독 가능한 매체에 기록될 수 있다. 이때, 매체는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체, CD-ROM 및 DVD와 같은 광기록 매체, 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 같은 자기-광 매체(magneto-optical medium), 및 ROM, RAM, 플래시 메모리 등과 같은, 프로그램 명령어를 저장하고 실행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치를 포함할 수 있다.
- [132] 한편, 상기 컴퓨터 프로그램은 본 발명을 위하여 특별히 설계되고 구성된 것이나 컴퓨터 소프트웨어 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수 있다. 컴퓨터 프로그램의 예에는, 컴파일러에 의하여 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용하여 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드도 포함될 수 있다.
- [133] 본 발명에서 설명하는 특정 실행들은 일 실시예들로서, 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 발명의 설명의 간결함을 위하여, 종래 전자적인 구성들, 제어 시스템들, 소프트웨어, 상기 시스템들의 다른 기능적인 측면들의 기재는 생략될 수 있다. 또한, 도면에 도시된 구성 요소들 간의 선들의 연결 또는 연결 부재들은 기능적인 연결 및/또는 물리적 또는 회로적 연결들을 예시적으로 나타낸 것으로서, 실제 장치에서는 대체 가능하거나 추가의 다양한 기능적인 연결, 물리적인 연결, 또는 회로 연결들로서 나타내어질 수 있다. 또한,

"필수적인", "중요하게" 등과 같이 구체적인 언급이 없다면 본 발명의 적용을 위하여 반드시 필요한 구성 요소가 아닐 수 있다.

- [134] 본 명세서에서는 본 발명을 한정된 실시예를 중심으로 설명하였으나, 본 발명의 범위 내에서 다양한 실시예가 가능하다. 또한 본 명세서에서 명시적으로 설명하지는 않았으나, 실시예와 균등한 수단도 또한 본 발명에 그대로 결합되는 것이라 할 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 보호범위는 아래의 청구범위에 의하여 정해져야 할 것이다.

산업상 이용가능성

- [135] 본 발명은 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 산업에 이용될 수 있다.

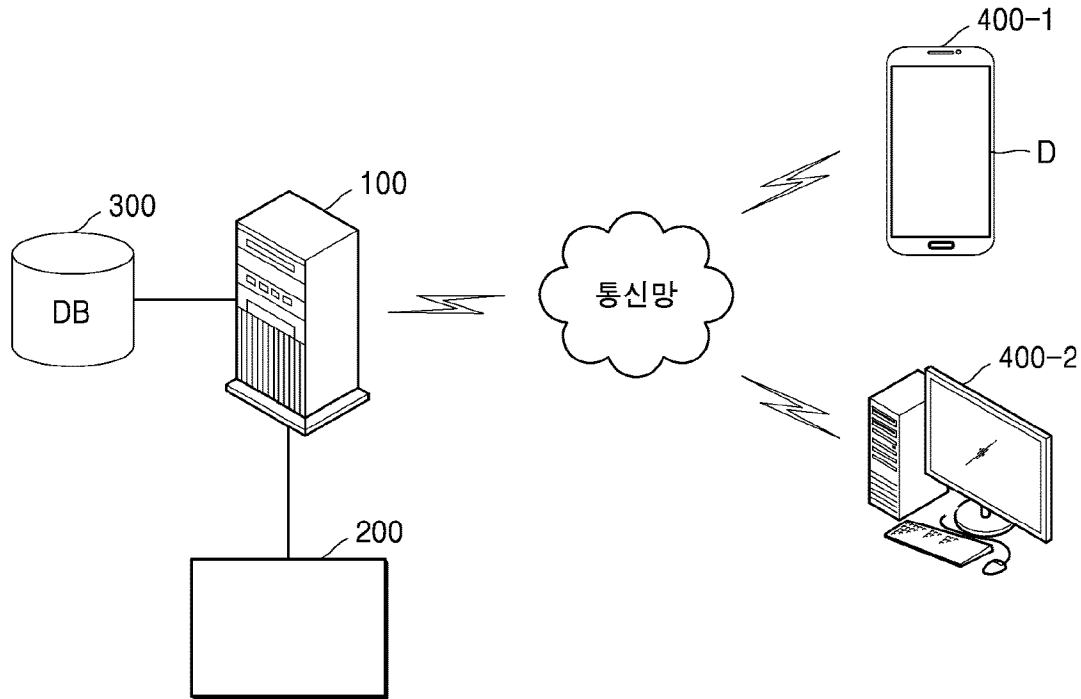
청구범위

- [청구항 1] 심정지 후 증후군(post-cardiac arrest syndrome) 환자의 뇌 영상을 촬상하는 단계;
상기 촬상된 영상으로부터 상기 뇌의 대사 기능 수준을 산출하는 단계; 및
상기 산출된 뇌의 대사 기능 수준에 기초하여, 신경학적 예후를 판정하는 단계;를 포함하는, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법.
- [청구항 2] 제1 항에 있어서,
상기 뇌 영상을 촬상하는 단계는
상기 심정지 후 증후군 환자에 방사성 의약품을 주입하고, 상기 방사성 의약품이 상기 뇌에 섭취된 상태에 대한 영상을 촬상하고,
상기 뇌의 대사 기능 수준을 산출하는 단계는
상기 촬상된 영상에 기초하여 상기 뇌의 SUV(standardized uptake value)를 산출하는, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법.
- [청구항 3] 제2 항에 있어서,
상기 뇌의 대사 기능 수준을 산출하는 단계는
상기 뇌의 영역 중 섬 피질(insular cortex), 청각 피질(auditory cortex), 대상엽(cingulate cortex), 전두 피질(frontal association cortex), 내측 전전두 피질(medial prefrontal cortex), 운동 피질(motor cortex), 안와 전두 피질(orbitofrontal cortex), 두정부 결합 피질(parietal association cortex), 팽대후 피질(retro-splenial cortex), 일차 체감각 피질(somatosensory cortex), 시각 피질(visual cortex), 해마(hippocampus), 시상(thalamus), 중뇌(midbrain), 뇌교(pons) 및 연수(medulla) 중 적어도 어느 하나의 SUV와, 전체 뇌의 SUV를 산출하는, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법.
- [청구항 4] 제2 항에 있어서,
상기 뇌 영상을 촬상하는 단계는
심정지 발생 시점으로부터 제1 기간 후에 상기 영상을 촬상하는, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법.
- [청구항 5] 제2 항에 있어서,
상기 신경학적 예후를 판정하는 단계는
상기 산출된 뇌의 SUV가 제1 값보다 낮은 경우, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정하는, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법.
- [청구항 6] 제2 항에 있어서,
상기 신경학적 예후를 판정하는 단계는
상기 산출된 뇌의 SUV와 기 설정된 SUV의 차이가 제2 값보다 높은 경우,

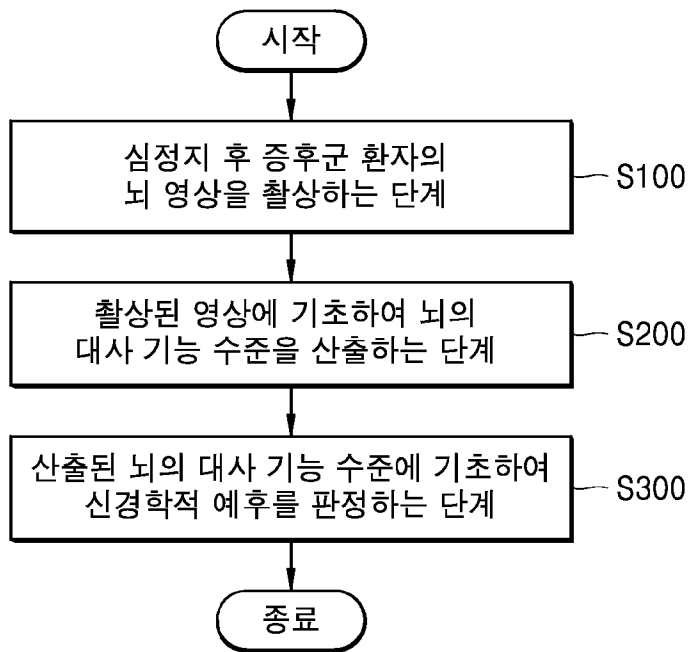
신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정하는, 심정지 후 증후군 환자의
신경학적 예후를 예측하는 방법.

- [청구항 7] 제2 항에 있어서,
상기 신경학적 예후를 판정하는 단계는
상기 산출된 뇌의 영역별 SUV를 상기 전체 뇌의 SUV로 나누어,
SUVR(standardized uptake value ratio)을 산출하는 단계; 및
상기 뇌의 영역을 제1 영역과 제2 영역으로 구분하고, 상기 제1 영역의
SUVR이 제3 값보다 낮은 경우 및 상기 제2 영역의 SUVR이 제4 값보다
높은 경우 중 적어도 어느 하나의 경우에, 신경학적 예후가 나쁜 것으로
판정하는 단계를 포함하는, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를
예측하는 방법.
- [청구항 8] 제2 항에 있어서,
상기 신경학적 예후를 판정하는 단계는
상기 산출된 뇌의 영역별 SUV를 상기 전체 뇌의 SUV로 나누어, SUVR을
산출하는 단계; 및
상기 뇌의 영역을 제3 영역과 제4 영역으로 구분하고, 상기 제3 영역의
SUVR 대비 상기 제4 영역의 SUVR의 비율을 산출하여, 상기 산출된
비율이 제5 값보다 낮은 경우, 신경학적 예후가 나쁜 것으로 판정하는
단계를 포함하는, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는
방법.
- [청구항 9] 제8 항에 있어서,
상기 제5 값은 1.22인, 심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를
예측하는 방법.
- [청구항 10] 제8 항에 있어서,
상기 제3 영역은 전뇌(forebrain)고, 상기 제4 영역은 후뇌(hindbrain)인,
심정지 후 증후군 환자의 신경학적 예후를 예측하는 방법.
- [청구항 11] 컴퓨터를 이용하여 제1 항 내지 제10 항 중 어느 하나의 방법을
실행시키기 위하여 기록 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램.

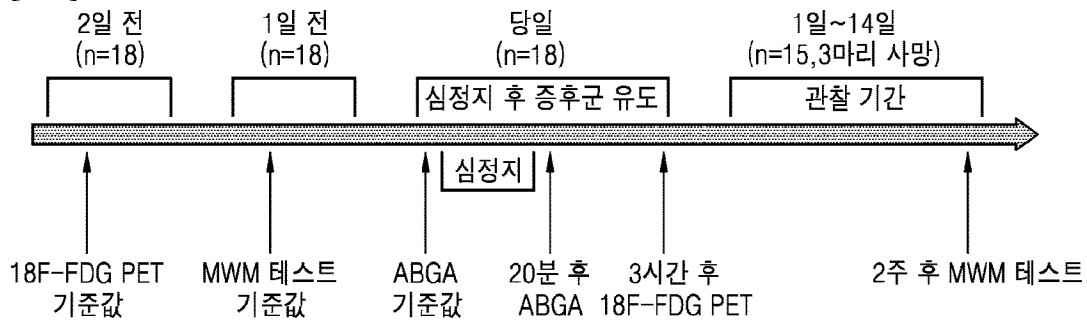
[도1]

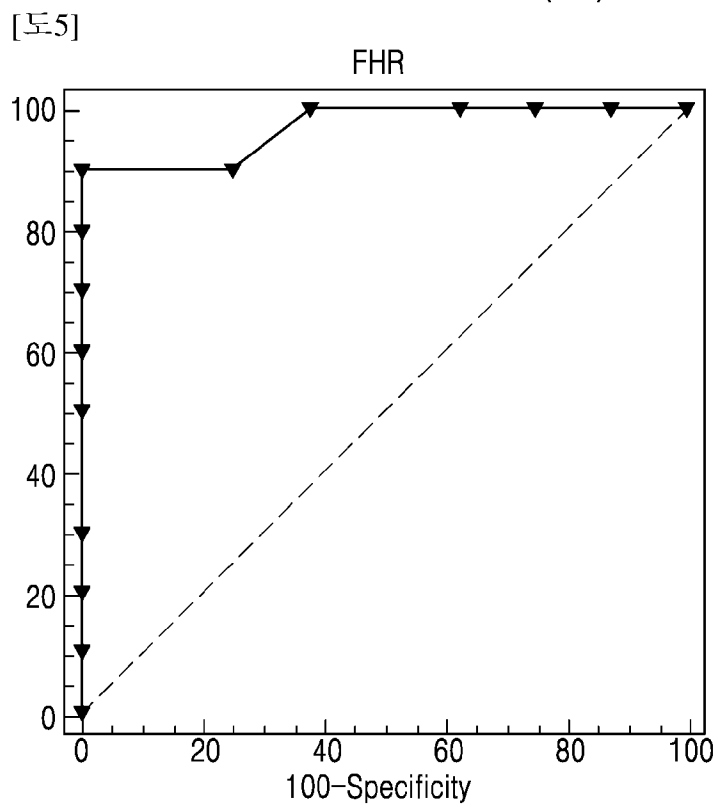
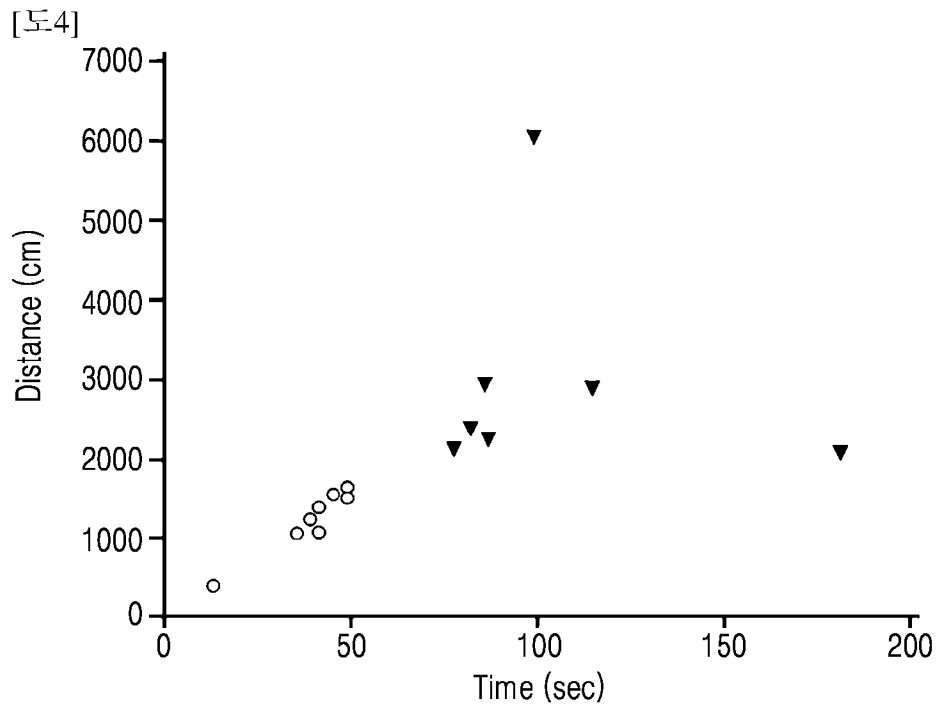


[도2]

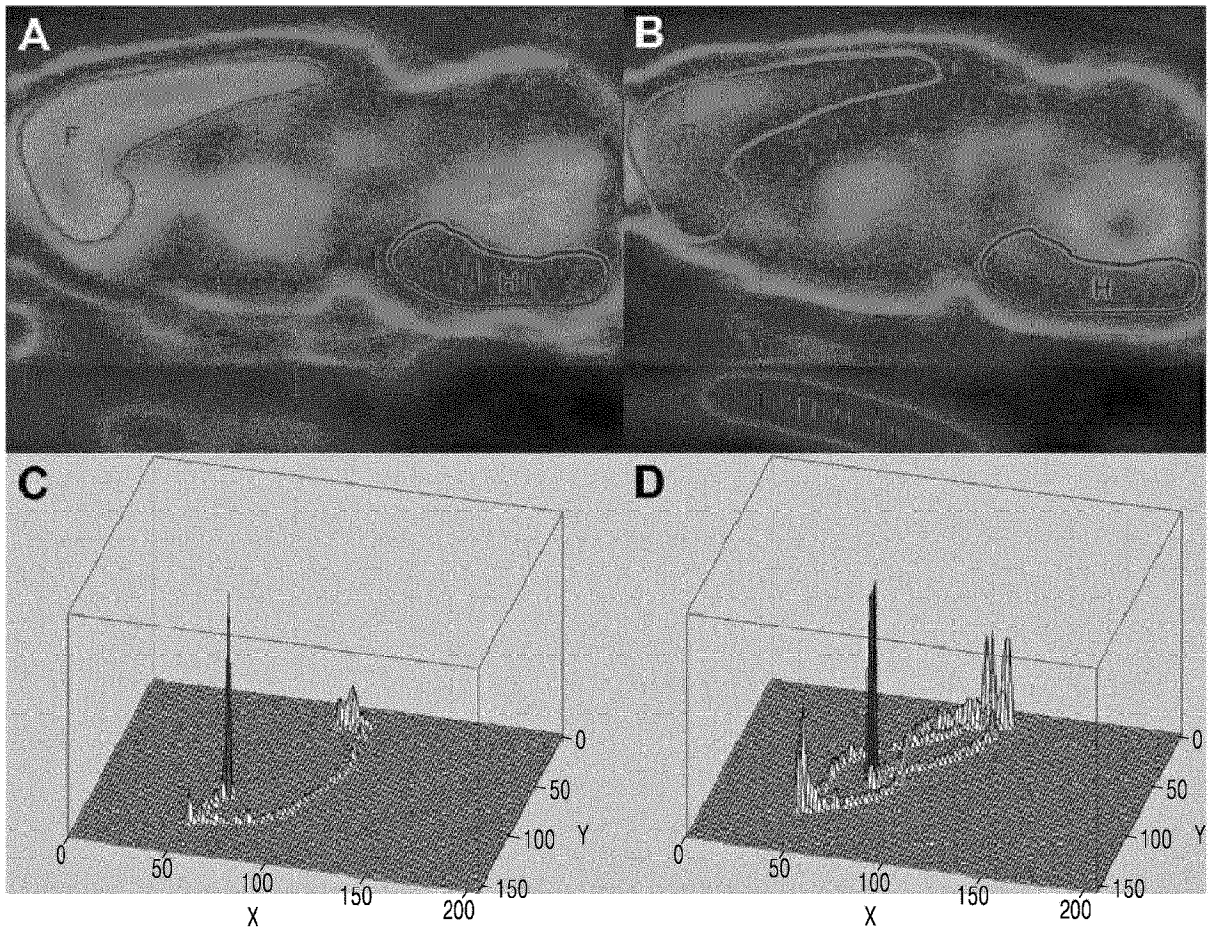


[도3]





[도6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/005012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B 6/00(2006.01)i; G16H 50/30(2018.01)i; G16H 50/50(2018.01)i; G06T 7/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B 6/00(2006.01); A61B 5/00(2006.01); A61B 5/04(2006.01); A61B 5/046(2006.01); A61B 6/03(2006.01);
C12Q 1/68(2006.01); G16H 30/20(2018.01); G16H 50/20(2018.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 심정지(cardiac arrest), 뇌영상(brain image), 대사(metabolism), 신경 학(neurology), 예측(predict)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	LI, Ying-Qing et al. Assessing the early changes of cerebral glucose metabolism via dynamic FDG-PET/CT during cardiac arrest. Metab Brain Dis. 24 February 2015, vol. 30, no. 4, pp. 969-977. See abstract, and pages 970-976.	1-6,8-11 7
Y	KR 10-2019-0132832 A (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION et al.) 29 November 2019 (2019-11-29) See paragraphs [0056], [0061] and [0062].	7
A	KR 10-2019-0074829 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 28 June 2019 (2019-06-28) See entire document.	1-11
A	WO 2016-079158 A1 (FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III (CNIC) et al.) 26 May 2016 (2016-05-26) See entire document.	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2021

Date of mailing of the international search report

26 July 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/005012

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2017-0092011 A (EWhA UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) 10 August 2017 (2017-08-10) See entire document.	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/005012

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2019-0132832	A	29 November 2019	KR	10-2173197	B1	03 November 2020
KR	10-2019-0074829	A	28 June 2019	KR	10-2014517	B1	26 August 2019
WO	2016-079158	A1	26 May 2016	EP	3020333	A1	18 May 2016
KR	10-2017-0092011	A	10 August 2017	KR	10-1894098	B1	31 August 2018

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61B 6/00(2006.01)i; G16H 50/30(2018.01)i; G16H 50/50(2018.01)i; G06T 7/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61B 6/00(2006.01); A61B 5/00(2006.01); A61B 5/04(2006.01); A61B 5/046(2006.01); A61B 6/03(2006.01); C12Q 1/68(2006.01); G16H 30/20(2018.01); G16H 50/20(2018.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 심정지(cardiac arrest), 뇌영상(brain image), 대사(metabolism), 신경학(neurologic), 예측(predict)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X Y	YING-QING LI 등, "Assessing the early changes of cerebral glucose metabolism via dynamic FDG-PET/CT during cardiac arrest", Metab Brain Dis, 2015.02.24, 30권, 4호, 페이지 969-977 요약, 페이지 970-976	1-6,8-11 7
Y	KR 10-2019-0132832 A (고려대학교 산학협력단 등) 2019.11.29 단락 [0056],[0061],[0062]	7
A	KR 10-2019-0074829 A (서울대학교 산학협력단) 2019.06.28 전체 문헌	1-11
A	WO 2016-079158 A1 (FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III (CNIC) 등) 2016.05.26 전체 문헌	1-11
A	KR 10-2017-0092011 A (이화여자대학교 산학협력단) 2017.08.10 전체 문헌	1-11
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2021년07월26일(26.07.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년07월26일(26.07.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 박혜련 전화번호 +82-42-481-3463

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2019-0132832 A	2019/11/29	KR 10-2173197 B1	2020/11/03
KR 10-2019-0074829 A	2019/06/28	KR 10-2014517 B1	2019/08/26
WO 2016-079158 A1	2016/05/26	EP 3020333 A1	2016/05/18
KR 10-2017-0092011 A	2017/08/10	KR 10-1894098 B1	2018/08/31