

원 저

## 급성 일산화탄소 중독 환자들에서 흡연과 지연성 신경정신과학적 후유증 발생의 상관관계

순천향대학교 의과대학 부천병원 응급의학과

김학면 · 최성우 · 나상운 · 최효정 · 임 훈 · 김기운 · 한상수 · 이영환

### Association between Smoking and Delayed Neuropsychological Sequelae in Acute Carbon Monoxide Poisoning

Hak Myeon Kim, M.D., Sung Woo Choi, M.D., Sang Un Nah, M.D., Hyo Jeong Choi, M.S.,  
Hoon Lim, M.D., Gi Woon Kim, M.D., Sang Soo Han, M.D., Young Hwan Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University, Bucheon, Korea

**Purpose:** This study examined the association between smoking and delayed neuropsychological sequelae (DNS) in acute carbon monoxide (CO) poisoning.

**Methods:** Patients admitted to the medical center emergency department from March 2016 to March 2017 because of CO poisoning were examined retrospectively. The patients were divided into two groups: DNS and Non-DNS group. Multiple factors were analyzed to explain DNS, which was assessed by motor disturbances, cognitive impairment, dysphagia, Parkinson-like syndromes, epilepsy, and emotional lability in CO poisoning.

**Results:** A total of 120 patients were included. The factors related to DNS were smoking (pack-years) ( $p=0.002$ ) and initial carbon monoxide-hemoglobin level ( $p=0.015$ ). On the other hand, after multivariate logistic regression analysis, smoking (Odds ratio 1.07; 95% CI, 1.02-1.13;  $p=0.004$ ) was the only factor associated with DNS.

**Conclusion:** Smoking is a very reliable factor for predicting the occurrence of DNS. A history of smoking in patients who suffer from CO intoxication is important. If a patient smokes, treatment should be started actively and as soon as possible.

**Key Words:** Carbon monoxide poisoning, Delayed neuropsychological sequelae, Smoking

## 서 론

일산화탄소는 무색, 무미, 무취의 비자극적인 성질을 띄고 있으며, 흔히 탄소가 포함된 물질이 불완전 연소될 때 발생한다. 이런 특성으로 중독이 되더라도 본인이 중독이 되었는지 알지 못하는 경우가 많을 뿐만 아니라, 경한 경우에는 증상이 바로 나타나지 않기 때문에 진단 및 치료가 늦어지는 경우가 많다. 하지만 일산화탄소에 오랜 시간 동안 노출될 경우에는 심장 및 뇌의 허혈을 동반하는 심각한 저산소증 및 합병증을 유발될 수 있다.

우리나라에서 1970~1980년대의 일산화탄소 중독은 대부분 비의도적 사고였다<sup>1)</sup>. 2000년대 후부터 연탄, 번개탄

책임저자: 이 영 환  
경기도 부천시 원미구 조마루로 170  
순천향대학교 의과대학 부천병원 응급의학과  
Tel: 032) 621-5122 Fax: 032) 621-6950  
E-mail: zerohwani@gmail.com

책임저자: 한 상 수  
경기도 부천시 원미구 조마루로 170  
순천향대학교 의과대학 부천병원 응급의학과  
Tel: 032) 621-5123 Fax: 032) 621-6950  
E-mail: brayden0819@hanmail.net

투고일: 2018년 9월 27일 1차 심사일: 2018년 9월 28일  
게재 승인일: 2018년 11월 22일

\* 이 교신저자들은 연구에 동등하게 기여했음.

등으로 자살 시도가 늘어나면서 일산화탄소 중독의 의한 사망도 늘어나게 되었다<sup>2)</sup>. 이에 따라 일산화탄소 중독에 대한 관심이 점점 더 커지고 있다.

일산화탄소가 저산소증을 일으키는 기전은 명확하지 않으나, 기본적으로 일산화탄소의 헤모글로빈에 대한 친화력이 산소보다 200배 높다는 것에서부터 비롯된다<sup>3)</sup>. 일산화탄소-헤모글로빈(COHB)은 세포나 조직에 산소를 공급하지 않아 저산소증을 일으킬 뿐만 아니라 조직에 손상을 입힌다. 또한, 산화 스트레스(oxidative stress) 및 여러 염증 반응을 일으키면서 이러한 손상을 가속화시킨다<sup>4)</sup>. 이러한 손상을 받는 장기로서 신경계, 심혈관계, 근육골격계, 그리고 호흡기계 등이 있다<sup>5)</sup>. 그 중 뇌는 손상을 받기 쉬운 장기 중 하나로써, 일산화탄소에 노출 된 이후 급성으로 증상이 없다 하더라도 지연성 신경정신과학적 후유증(delayed neuropsychological sequelae, DNS)이 6주 이내에 발생 하루 수 있으며, 발병률은 46%에서 이른다<sup>6)</sup>. DNS는 신경학적 이상이 없이 퇴원한 환자가 6주 이내에 새로운 신경학적 증상 혹은 징후를 나타내는 것으로 정의된다. 이러한 신경학적 증상 및 징후에는 운동 장애, 인지 기능 저하, 연하 곤란, 구음 장애, 파킨슨양 행동, 뇌전증, 감정 장애 등 등이 포함된다<sup>6,7)</sup>.

현재까지의 밝혀진 DNS를 예측할 수 있는 인자로는 고령, 장기간의 혼수 상태, 대사성 산증, 뇌 자기공명영상에서 담창구(globus pallidus)나 백질(white matter)의 이상 소견 등이 있다<sup>8)</sup>. 또한 다양한 생화학적 지표로는 S100 칼슘결합단백 B (S100 calcium-binding protein B, S100B), 뉴런특이적에놀라아제(Neuron-specific enolase, NSE), 젖산(lactic acid) 등이 예후를 예측하는데 사용될 수 있다<sup>8-10)</sup>.

현재까지 흡연과 DNS의 연관관계를 분석한 연구는 부족하다. 흡연은 혈전과 동맥경화증의 위험성을 높여 심혈관 질환을 잘 일으킨다<sup>11)</sup>. 또한 흡연자의 경우, 비흡연자에 비해 심혈관 질환으로 인한 사망률이 더 높다<sup>12)</sup>. 하지만 심혈관 및 뇌혈관 질환에서는 흡연자의 예후가 오히려 좋다는 흡연자의 역설(smoker's paradox)에 대한 언급이 있다. 흡연자와 비흡연자를 구분하여 심근경색 후의 사망률을 비교하였더니, 흡연자에서의 사망률이 더 낮았다<sup>13)</sup>. 허혈성 뇌졸중 환자의 30일과 1년 후의 사망률을 비교하였을 때, 흡연자의 사망률이 더 낮다는 결과도 있고, 지주막하출혈 환자에서도 흡연자의 신경학적 예후가 더 좋았다는 것이다<sup>14,15)</sup>. 이는 평소 흡연으로 인해 지속적으로 허혈과 재관류가 발생하게 되며, 이러한 환자가 뇌경색 및 심근경색 등의 허혈성 상태에 빠지게 되면 회복시에 역설적으로 재관류에 의한 손상을 덜 받기 때문이라고 설명한

다<sup>16)</sup>. 뿐만 아니라 흡연자는 평소 혈전생성능력(thrombogenicity)가 증가되어 있기 때문에 경색시에 혈전용해술에 더 잘 반응한다는 것이다<sup>17)</sup>.

우리나라에서는 일산화탄소 중독 및 DNS 합병증의 비율이 증가하고 있으나, 이에 대한 연구가 부족한 실정이다. 이에 저자들은 일 년 간 대학병원 응급의료센터에 일산화탄소 중독으로 내원하여 고압산소 치료를 시행한 환자를 대상으로 흡연과 DNS 사이에 관계가 있는지 알아보 고자 하였다.

## 대상과 방법

본 연구는 2016년 3월부터 2017년 3월까지 대학병원 응급의료센터에 일산화탄소 중독으로 내원하여 고압산소 치료를 1회 이상 시행한 환자를 대상으로 의무기록 조사 및 전화 문진을 통한 후향적 연구로, 순천향대학교병원 임상연구윤리위원회의 연구 심의를 통과하였다(IRB No. SCHBC 2018-12-003). 일산화탄소 중독은 연탄을 피웠다는 등의 명확한 병력이나 초기 COHb이 비흡연자에서 5%, 흡연자에서 10% 이상으로 높았을 경우에 진단하였다. 환자의 나이, 성별, 흡연 여부(흡연 시 갑년으로 표시), 글라스고우혼수척도(glasgow coma scale, GCS), 초기 COHb, 일산화탄소 노출 시 의도적/비의도적 여부, 당뇨, 고혈압, 만성신장질환, 만성심장질환, 뇌졸중, 악성 종양, 만성 호흡기계 질환 등의 기저 질환을 확인하였다. DNS 여부에 관한 전화 문진은 모든 환자에게서 30일, 3개월, 6개월 후 시행하였고, 본원에서 만든 DNS 리스트를 사용하였다(Fig. 1). 1개 이상의 항목에서 이상이 보이는 경우를 DNS가 있다고 판단하였다. 18세 이상 성인을 대상으로 고압산소치료를 1회 이상 시행한 환자만 포함하였으며, 응급실에서 자의퇴원(discharge against medical advice, DAMA)하였거나, 18세 미만, 산모, 전화 추적이 불가능한 경우, 타원에서 고압산소를 1회 이상 시행 후 전원 온 경우, 타원 내원 후 24시간 경과 후 전원 온 경우는 제외하였다.

본원에서 고압산소를 시행하는 경우는 초기 COHb 25% 이상, 임산부의 경우 COHb 15% 이상, COHb 농도와 상관 없이 실신, 경련, 혼수 상태 등의 의식변화가 있을 때, 심전도나 트로포닌-I 등의 이상으로 심근 허혈이 보일 때 등이다. 기관내삽관 환자의 경우, 원칙적으로는 불가능하나, 자발 호흡이 있고, 활력 징후 등이 안정적이면 시행하였다. 고압산소 치료는 2.5기압으로 90분간 진행하였다.

통계학적 방법은 SPSS for windows 25.0 K를 사용하였으며, 비연속형 변수는 빈도 및 백분율로, 연속 변수는

환자용	
기억이 잘 안 나나요?	집중이 잘 안되나요?
결정을 잘 못하겠나요?	머리가 아프나요?
앞이 안 보이나요?	소리가 안 들리나요?
어지러운가요?	피부 감각이 이상한가요?
팔다리에 힘이 안 들어가나요?	불안하고 짜증나나요?
우울한가요?	잠이 안 오나요?
무시받는 것 같나요?	
보호자용	
말이 평소보다 느리나요?	행동이 느려졌나요?
치매가 온 것 같나요?	손이나 몸을 떠나요?
자세를 못 잡나요?	중심을 못 잡고 휘청거리나요?
말이 어둔한가요?	소변이나 대변 실수를 하나요?
경련을 하나요?	성격이 바뀌었나요?
집착을 하나요?	말을 안 하려고 하나요?
헛것을 보거나 헛소리를 하나요?	

Fig. 1. Delayed neuropsychological sequelae checklist.

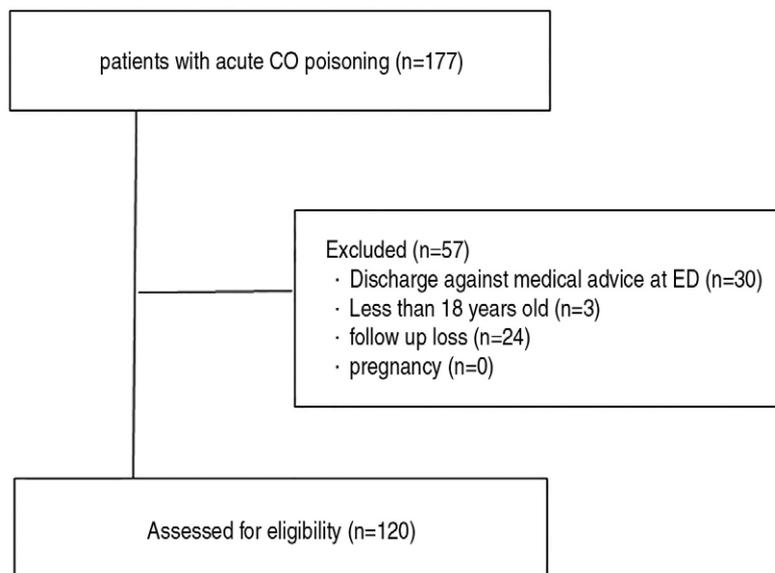


Fig. 2. Patients Flow.

CO: carbon monoxide, n: numbers, ED: emergency department

중앙값(사분위수 범위, Interquartile range, IQR)으로 표기하였다. 단변량 분석에서 DNS에 연관이 있는 인자 중, *p*값이 0.05 미만인 경우에는 다변량 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. Student *t*-검정 또는 Mann-Whitney 검정을 통해 연속형 변수를 비교하였고, 카이 검정 또는 Fisher's exact test를 통해 범주형 변수를 비교하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 하였다.

## 결 과

총 연구 기간 동안 177명 중, 응급실에서 자의로 퇴원한 환자 30명, 18세 미만 3명, 전화 문진이 안 된 24명을 제외한 총 120명을 대상으로 하였다(Fig. 2). 모두 자살 시도에 의한 의도적 노출이었으며, DNS가 생긴 군은 17명, 14%였고, DNS가 생기지 않은 군은 103명, 86%였다. DNS가 발생한 군 17명은 모두 6개월 경과 시점에도 같은 양상을 보였다. DNS가 생긴 군의 흡연 갑년 중앙값은 10 (0-19)년으로 DNS가 생기지 않은 군의 0 (0-0)과 비교하여 통계학적으로 유의미한 차이를 보였다(*p*=0.002). 또한, 초기 COHb 값도 DNS가 생긴 군과 생기지 않은 군이 각각 11.7 (5.4-19.1)%, 5.1 (1.5-12.1)%로 유의한 통계학적 의미가 있었다(*p*=0.015). 나이, 성별, 고혈압, 당뇨 등

의 기질 질환 유무는 통계학적으로 차이가 없었다. 초기 GCS 값의 차이는 있었으나, 통계학적으로 유의하지는 않았다(*p*=0.06) (Table 1).

일산화탄소 중독 환자에서 DNS가 생긴 군과 생기지 않은 군 간의 통계학적으로 유의미한 차이를 보인 결과 값인 초기 COHb 값과 흡연 갑년으로 다변량 회귀분석을 시행하였다. 흡연 갑년이 odds ratio 1.07; 95% CI, 1.02-1.13; *p*=0.004로 통계학적으로 유의미하였으나, 초기 COHb 값은 odds ratio 0.98; 95% CI, 0.9-1.03; *p*=0.128로 통계학적으로 유의미하지 않았다(Table 2).

## 고 찰

이번 연구 결과로 일산화탄소 중독 환자에서 흡연 갑년은 DNS의 발생에 통계학적으로 유의미함을 알 수 있었다 (Odds ratio 1.07; 95% CI, 1.02-1.13; *p*=0.004). 지금까지 일산화탄소 중독 후, DNS와 관련이 있다고 알려진 인자로는 8시간 이상의 일산화탄소 노출 시간, 심장정지, 실신 및 혼수 상태, 뇌 영상 검사 상에서의 이상 소견, 여러 생화학적 지표 이상 등이 있다<sup>8)</sup>. 하지만, 위의 인자들도 여러 문제점을 가지고 있다. 장기간의 일산화탄소 노출 시간과 실신은 정확한 병력 청취가 힘든 상황이 많으며, 뇌

**Table 1.** Demographic characteristics between DNS\* and Non-DNS groups

	DNS (17)	Non-DNS (103)	<i>p</i>
Age (years)	43 (28-58.5)	44 (31.8-54.3)	0.95
Male, n (%)	12 (70.6)	69 (67)	0.09
Smoking (pack years)	10 (0-19)	0 (0-0)	0.002
Initial GCS	13 (6.5-15)	15 (12-15)	0.06
Initial COHb	11.7 (5.4-19.1)	5.1 (1.5-12.1)	0.015
Underlying disease			
DM, n (%)	1 (5.9)	6 (5.8)	> 0.99
HTN, n (%)	3 (17.6)	8 (7.8)	0.2
Chronic renal disease, n (%)	2 (11.8)	1 (1)	0.12
Chronic heart disease, n (%)	2 (11.8)	1 (1)	0.12
Stroke, n (%)	3 (17.6)	0 (0)	0.7
Malignancy, n (%)	0 (0)	2 (1.9)	> 0.99
Chronic pulmonary disease, n (%)	3 (17.6)	8 (7.8)	0.2

DNS: delayed neuropsychological sequelae, n: numbers, GCS: Glasgow Coma Scale, COHb: carboxy hemoglobin, DM: diabetes Mellitus, HTN: hypertension

**Table 2.** Multivariate logistic regression analysis of parameters for the prediction of DNS\*

	Odds ratio	95% CI	<i>p</i>
Smoking (pack years)	1.07	1.02-1.13	0.004
Initial COHb	0.98	0.9-1.03	0.128

DNS: delayed neuropsychological sequelae, COHb: carboxyhemoglobin

영상 검사 중 뇌 자기공명영상 촬영은 환자의 의식 상태가 안 좋아 순응도가 낮을 경우에는 촬영이 힘들다. 또한 생화학적 지표의 결과는 외부 위탁 검사 등의 까닭으로 결과를 알기까지 오랜 시간이 걸릴 뿐만 아니라, 현재까지 DNS를 예측할 수 있다는 생화학적 지표들의 임상적 사용에 대해서는 논란이 많다. 예를 들어, Cha 등<sup>10)</sup>의 연구에서는 초기 NSE 농도가 DNS에 연관이 있다고 하였지만, Moon 등<sup>18)</sup>의 연구에서는 큰 관련이 없다고 하였다. S100B도 Park 등<sup>8)</sup>의 연구에서는 NSE를 예측할 수 있는 인자라고 하였으나, Rasmussen 등<sup>19)</sup>은 관련이 없다고 발표하였다.

흡연은 간단한 병력청취로 확인이 가능한 인자이지만 흡연과 DNS 사이의 연구는 국내외적으로 부족한 상황이다. 흡연 환자와 일산화탄소 중독의 사례는 보고되었지만 예후에 관련된 논문은 찾기 어렵다. 국내외 해외의 흡연 방법도 달라 직접적인 비교도 쉽지 않다. 또, 많은 논문에서 흡연이 뇌졸중을 일으키는 위험한 인자지만, 뇌졸중 후의 사망률 증가에 영향을 끼치지 않는다는 연구들도 많다<sup>20-25)</sup>. 흡연은 조직에 지속적인 저산소증을 만들기 때문에 빈번한 허혈과 재관류를 일으켜 이러한 상황에 노출된 조직은 역설적으로 재관류가 일어나더라도 재관류에 의한 손상을 덜 입는다는 것이 smoker's paradox이다. 일산화탄소 중독 또한 흡연자가 비흡연자보다 저산소증에 이미 많이 노출되어 DNS의 발생 가능성이 낮을 수 있을 것이라고 가정하여 본 연구를 시행하게 되었다. 하지만 본 연구 결과에서는 흡연력이 높을수록 DNS의 발생률이 높음을 확인하였다. 본 저자들은 이의 원인을 다음과 같이 추정해 보았다. 흡연은 뇌졸중 및 심근경색 등의 허혈성 질환의 발생에 중요한 요인임은 오래 전부터 알려져 있다<sup>26)</sup>. 또한 흡연은 심방 세동 등의 부정맥을 잘 일으키며, 동맥경화를 일으켜 허혈성 질환이 잘 발생하도록 한다<sup>27)</sup>. 일산화탄소 중독도 허혈을 일으킨다는 점에서 비슷하다. 기본적인 병태생리를 보면 일산화탄소와 헤모글로빈의 강한 결합이 조직으로의 산소 공급을 원활하지 못하게 하는 것이다. 아직 정확한 기전은 밝혀져 있지 않지만 DNS도 허혈의 일환으로 나타나는 것으로 생각된다. 이번 연구에서도 DNS가 발생 한 군에서 통계학적으로 차이는 없었으나 흡연력과 뇌졸중의 기저 질환이 많았고, 이는 흡연자가 일산화탄소 중독이 될 경우 허혈성 질환의 악화되거나 혈관 손상을 더욱 심화시켜 DNS의 후유증이 더 잘 발생한 것으로 추정된다.

이번 연구의 제한점은 첫째, 일산화탄소 노출 시간을 제시하지 못했다는 점이다. 전원을 와서 초기 상황을 잘 모르거나, 초기 환자의 의식 상태에 따라 원활한 의사소통이 안 되는 경우, 혹은 환자나 보호자가 의도적으로 말하지

않는 경우 등에 따라 정확한 병력 청취가 어려워 해당 내용이 누락되었다. 둘째, 의무기록과 전화 문진을 통한 후향적 조사이기 때문에 부정확한 기록 및 전화 문진이 안 되는 경우는 연구에서 제외하면서 발생 할 수 있는 편견이 있다는 점이다. 셋째, 한 대학병원 응급의료센터에 내원한 환자만을 기준으로 하였고, 1년 동안의 짧은 시간이었기 때문에 표본 수가 적어 이를 일반화하기에는 무리가 있다. 향후 추가 연구가 필요하다고 판단되며, 조사 기간의 연장 및 다기관 연구 등이 필요하다고 생각한다. 넷째, 기존의 연구에서 알려진 여러 생화학적 예후인자인 S100B, NSE 등을 고려하지 못하였다. 이 검사를 시행한 환자의 수가 많지 않아 이에 대한 내용을 보정을 하지 못하여 제외되었으며, 향후 연구에서는 이러한 생화학적 지표에 대한 고려도 필요하겠다. 다섯째, 본 연구는 DNS에 대한 영향을 흡연력으로 나누어 분석하였으나 흡연자와 비흡연자, 흡연 유경험자등 다양한 다른 방법으로 흡연에 대해 분석을 하지 못하였다. 추후에 시행될 다기관연구에서는 흡연의 다양한 정의를 이용하여 DNS에 대한 영향을 분석할 필요가 있을 것이다.

하지만 이번 연구의 의의는 급성 일산화탄소 중독 환자에서 흡연을 많이 하는 환자일수록 고압 산소 등의 치료 후에도 DNS가 잘 발생함을 밝혀낸 최초의 논문이라는 것이다. 따라서 흡연자가 일산화탄소에 중독됐을 경우 좀 더 적극적인 치료와 추적관찰이 필요하고, 환자 및 보호자 교육이 필요하겠다.

## 결론

일산화탄소 중독 환자에서 고압 산소 치료를 시행하였더라도, 흡연력이 높을수록 DNS의 발생률이 높아진다. 그러므로 일산화탄소 중독 환자를 진료할 때 흡연력에 대한 병력청취를 간과하지 않아야 하며, 흡연력이 높은 환자일수록 적극적인 치료와 추적관찰이 필요할 것이다. 또한, 환자 및 보호자에게 DNS에 대한 교육을 보다 충분히 시행해야 한다.

## ORCID

Hak Myeon Kim (<https://orcid.org/0000-0003-3173-611X>)

Sang Soo Han (<https://orcid.org/0000-0002-9709-3332>)

Young Hwan Lee (<https://orcid.org/0000-0002-7340-2946>)

## 참고문헌

1. Choi BH, Jeon J, Ryoo SM, Seo DW, Kim WY, Oh BJ, et al. Recent Epidemiologic Features of Carbon Monoxide Poisoning in Korea: A Single Center Retrospective Cohort Study. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2012;10:80-4.
2. Oh S, Choi SC. Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy. *Neural Regen Res* 2015;10:36-8.
3. Piantadosi CA. Diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Respir Care Clin N Am* 1999;5:183-202.
4. Angela LC, Nicholas AB. Carbon monoxide poisoning in the 21st century. *Crit Care* 2014;18:221.
5. Choi SA, Choi IS. Clinical manifestations and complications in carbon monoxide intoxication. *J Korean Neurol Assoc* 1998 Aug;16:500-5.
6. Lindell KW, Ramona OH, Karen JC, Susan C, Gregory E, Terry PC, James FO, et al. Hyperbaric Oxygen for Acute Carbon Monoxide Poisoning. *N Engl J Med* 2002;347:1057-67.
7. Giuseppe P, Matteo C, Peiman N, Simone V, Massimo DP, Francesco G, Primo B, et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:16.
8. Park EJ, Ahn JH, Min YG, Jung YS, Kim KS, Lee JS, Choi SC. The usefulness of the serum s100b protein for predicting delayed neurological sequelae in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol* 2012;50:183-8.
9. Moon JM, Shin MH, Chun BJ. The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication: in the emergency department. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:836-43.
10. Cha YS, Kim H, Do HH, Kim HI, Kim OH, Cha KC, et al. Serum neuron-specific enolase as an early predictor of delayed neuropsychiatric sequelae in patients with acute carbon monoxide poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2018;37:240-6.
11. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J Am Coll Cardiol* 2004 May 19;43:1731-7.
12. Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health* 1994;84:399-404.
13. Connelly KA, Roifman I. STEMI, the Smoker's Paradox, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jul 13. pii: S1936-878X(18)30510-2. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.04.029.
14. Ali SF, Smith EE, Bhatt DL, Fonarow GC, Schwamm LH. Paradoxical association of smoking with in-hospital mortality among patients admitted with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2013 Jun 21;2(3):e000171. doi: 10.1161/JAHA.113.000131
15. Hormuzdiyar HD, Robert FR, Pui MRL, Timothy RS, Kai UF, William BG, et al. Cigarette smoking and outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide analysis. *J Neurosurg* 2018;129:446-57.
16. Alexandra R. The 'smoker's paradox' after in-hospital cardiac arrest. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:374.
17. Barbash GI, White HD, Modan M, Diaz R, Hampton JR, Heikkila J, et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Circulation*. 1993;87:53-8.
18. Moon JM, Chun BJ, Lee SD, Jung EJ. Serum neuron-specific enolase levels at presentation and long-term neurological sequelae after acute charcoal burning-induced carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol* 2018;56:751-8.
19. Rasmussen LS, Poulsen MG, Christiansen M, Jansen EC. Biochemical markers for brain damage after carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:469-73.
20. Philip AW, Ralph BD, William BK, Ruth B, Albert JB. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
21. P. Appelros, I. Nydevik, M. Viitanen. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke* 2003;34:122-6.
22. Elneihoum AM, Göransson M, Falke P, Janzon L. Three-year survival and recurrence after stroke in Malmö, Sweden: an analysis of stroke registry data. *Stroke* 1998;29:2114-7.
23. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998;50:208-16.
24. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-34.
25. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000;31:2080-6.
26. Kimura K, Minematsu K, Kazui S, Yamaguchi T. Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:171-8.
27. Albertsen IE, Overvad TF, Lip GY, Larsen TB. Smoking, atrial fibrillation, and ischemic stroke: a confluence of epidemics. *Curr Opin Cardiol* 2015;30:512-7.