

Academiejaar 2011-2012

Studies naar de kwaliteit van reanimeren: de relatie tussen compressiediepte en -frequentie en het gebruik van uitgedemd koolzuurgas als parameter voor de kwaliteit van reanimeren.

Emmanuel ANNAERT

Jeroen DE SMET

Promotor: Prof. Dr. K. Monsieurs

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader
van de opleiding **MASTER IN DE GENEESKUNDE**

Academiejaar 2011-2012

Studies naar de kwaliteit van reanimeren: de relatie tussen compressiediepte en -frequentie en het gebruik van uitgedemd koolzuurgas als parameter voor de kwaliteit van reanimeren.

Emmanuel ANNAERT

Jeroen DE SMET

Promotor: Prof. Dr. K. Monsieus

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader
van de opleiding **MASTER IN DE GENEESKUNDE**

Dankwoord

Bij het verwezenlijken van deze masterthesis gaat onze dank uit naar Prof. Dr. Koen Monsieurs voor de hulp, begeleiding, raadgeving en oppuntstelling van ons werk. Ook danken wij Charlotte Vankeirsbilck voor de logistieke steun bij het verzamelen van onze gegevens en Sofie Huybrechts voor de hulp bij het op punt stellen van de database, de statistiek bij de EtCO₂-studie en voor feedback bij de thesis. We zouden graag ook Dr. Alain Kalmar en Melissa De Regge bedanken voor hun gewaardeerde hulp bij het tot stand komen van onze thesis. Dank ook aan al het personeel van de dienst spoedgevallen van het UZ Gent voor de vriendelijke ontvangst bij al onze thesismomenten, aan Kristof Vansteelandt en Kristien Wouters voor de statistische hulp bij onze dataverwerking en dank aan Prof. Dr. Walter Buylaert, Prof. Dr. Paul Calle en Dr. Sabine Lemoyne voor hun kritische opinie.

Inhoudsopgave

| | |
|--|----|
| 1. Inleiding..... | 1 |
| 2. De relatie tussen compressiediepte en -frequentie | 2 |
| 2.1 Abstract | 2 |
| 2.2 Achtergrond..... | 4 |
| 2.3 Doel van de studie | 6 |
| 2.4 Materiaal en Methoden..... | 7 |
| 2.5 Resultaten | 12 |
| 2.6 Discussie..... | 17 |
| 2.7 Conclusie | 20 |
| 2.8 Referenties..... | 21 |
| 3. Het gebruik van uitgeademd koolzuurgas als parameter voor de kwaliteit van reanimeren | 23 |
| 3.1 Abstract | 23 |
| 3.2 Achtergrond..... | 25 |
| 3.3 Doel van de studie | 28 |
| 3.4 Materiaal en Methoden..... | 29 |
| 3.5 Resultaten | 34 |
| 3.6 Discussie..... | 37 |
| 3.7 Conclusie | 40 |
| 3.8 Referenties..... | 41 |

1. Inleiding

Cardiopulmonaire reanimatie heeft als doel om bij een patiënt met een circulatiestilstand voldoende bloed naar vitale weefsels te brengen, om afsterven van deze weefsels te voorkomen enerzijds, en herstel van een spontane circulatie anderzijds. Onderzoek naar de gebruikte technieken en relaties tussen verschillende parameters tijdens de reanimatie, is een relatief nieuw gegeven in de geneeskunde. In onze masterthesis hebben we geprobeerd om enig inzicht te krijgen in mogelijke mechanismen die een rol kunnen spelen in de reanimatie.

In een eerste deel zijn we op zoek gegaan naar de relatie tussen de compressiediepte enerzijds en de compressiefrequentie anderzijds. We wilden nagaan of de gegenereerde diepte afhankelijk was van de compressiefrequentie. Dit onderzoek (cfr. infra) heeft in eerste instantie geleid tot het maken van een abstract dat aanvaard werd voor het Europese Congres voor Anesthesie (Euroanaesthesia juni 2011, Amsterdam, Nederland) georganiseerd door de European Society of Anaesthesiology (ESA). Ons abstract werd weerhouden uit 840 aanvaarde abstracts in de categorie 'Best of Abstract Prize Competition' als runner-up, waarna een mondelinge presentatie op voorgenoemd congres plaatsvond. Naar aanleiding van dit congres verscheen het abstract ook in de European Journal of Anaesthesiology volume 28 in juni 2011. Ook voor het Belgisch Symposium van de Urgentieartsen (januari 2012, Brussel, België) georganiseerd door de Belgische vereniging voor Urgentie- en Rampengeneeskunde (BeSEDiM) werd ons abstract aanvaard als posterpresentatie en als mondelinge mededeling. Uit 41 inzendingen werd een abstract op het symposium verkozen als beste abstract. Tot slot hebben we ook een full text artikel gemaakt van ons eerste onderzoek, dat op dit moment de eerste selectieronde van Resuscitation, het officiële tijdschrift van de Europese Reanimatie Raad (ERC) met impactfactor 4,177, heeft doorstaan. Mits enkele aanpassingen is de hoop groot dat dit in de nabije toekomst zal gepubliceerd worden.

Een tweede deel van onze thesis handelt over het gebruik van uitgeademd koolzuurgas als parameter in de reanimatie. Meer specifiek gingen we op zoek naar een mogelijk verband tussen de end-tidal CO₂ en de compressiediepte en -frequentie. Een abstract over dit onderzoek is ingediend voor het Acute Cardiac Care congres van de 'European Society of Cardiology' (ESC) (Oktober 2012, Istanbul, Turkije).

2. De relatie tussen compressiediepte en -frequentie

2.1 Abstract

Achtergrond en doel. Het verband tussen de snelheid van borstcompressies en de gegenereerde diepte tijdens reanimatie, wordt nog steeds beschouwd als een ‘knowledge-gap’. Om inzicht te krijgen in deze relatie, voerden we een observationele studie uit bij patiënten met een hartstilstand die door de MUG gereanimeerd werden buiten het ziekenhuis. Onze hypothese was dat snellere borstcompressies geassocieerd zijn met een verlies van compressiediepte.

Materialen en methoden. Bij patiënten die een hartstilstand buiten het ziekenhuis kregen, registreerden we de borstcompressiefrequentie en -diepte tijdens de reanimatie uitgevoerd door professionele hulpverleners met behulp van een accelerometer (E-serie monitor-defibrillator, Zoll, USA). De monitor voorzag de hulpverlener van real-time correctieve feedback voor compressies $< 80/\text{min}$ en diepte < 4 cm. De compressiediepte werd nadien vergeleken voor compressiesnelheden $< 80/\text{min}$, $80\text{-}120/\text{min}$ en $> 120/\text{min}$. Een verschil in compressiediepte van $\geq 0,5$ cm werd beschouwd als klinisch significant. We gebruikten mixed models met herhaalde metingen van diepte en snelheid tijdens de reanimatie (niveau 1) genest in individuele patiënten (niveau 2) met compressiediepte als een continue en als een categorische variabele om een statistisch model op te bouwen. Resultaten worden gerapporteerd als gemiddelden en standard error.

Resultaten en discussie. We analyseerden honderddrieëndertig opeenvolgende patiënten (213.409 compressies). Van alle compressies waren er 2% $< 80/\text{min}$, 62% tussen $80\text{-}120/\text{min}$ en 36% $> 120/\text{min}$, 36% was < 4 cm diep, 45% tussen 4 en 5 cm, 19% > 5 cm. De compressiediepte voor snelheden in de groep $80\text{-}120/\text{min}$ was gemiddeld 4,6 cm (SE 0,003) in vergelijking met 3,9 cm (SE 0,003) voor compressiesnelheden in de groep $> 120/\text{min}$ (gemiddeld verschil 0,7 cm, $P < 0.001$). In 77 van de 133 (58%) patiënten werd een statistisch significante lagere diepte waargenomen voor compressiesnelheden $> 120/\text{min}$ in vergelijking met snelheden $80\text{-}120/\text{min}$, in 40 van de 133 (30%) gevallen was dit verschil ook klinisch significant. Bovendien bleek dat met de multilevel modellen de diepste compressie plaatsvond bij een snelheid van $64/\text{min}$, met nadien steeds lagere compressiedieptes bij toenemende snelheid. Leeftijd en geslacht

van de patiënt hadden geen extra invloed op de diepte.

Conclusies. Deze studie toont dat een hogere snelheid van compressie geassocieerd is aan een verlies aan compressiediepte. Om te voorkomen dat oppervlakkige compressies optreden, kan actieve controle van buitensporige compressiesnelheden door feedbackapparaten overwogen worden.

2.2 Achtergrond

Steunend op de “International Consensus on Science and Treatment Recommendations on Resuscitation”, raden de European Resuscitation Council (ERC) 2010 richtlijnen hulpverleners aan om het sternum van een volwassen slachtoffer met een hartstilstand in te drukken “ten minste 5 cm” en aan een snelheid van “minstens 100/min”. (1, 2) De vorige richtlijnen van de ERC in 2005 raadden hulpverleners aan om het sternum “4 à 5 cm” in te drukken aan een snelheid van “circa 100/min”. (3)

De voornaamste reden voor deze wijziging in de richtlijnen komt er na recente studies die aantonen dat diepere borstcompressies geassocieerd zijn met een hoger slaagpercentage van toegediende defibrillaties en een hogere kans dat de patiënt levend het ziekenhuis bereikt. (4, 5) Professionele hulpverleners slagen er jammer genoeg vaak niet in om een kwaliteitsvolle reanimatie naar diepte en snelheid uit te voeren. (6-8) Verschillende hulpmiddelen zijn reeds ontwikkeld om hulpverleners bij te staan tijdens de reanimatie. Op deze manier tracht men adequate compressies volgens de richtlijnen te bekomen.

Een eerste reeks studies onderzocht het effect van metronomen op de compressiediepte en -frequentie. (9-14) Oh et al. (2008) rapporteerden dat met behulp van een metronoom de compressiefrequentie daalde van 112/min naar 100/min op oefenpoppen. De compressiediepte daalde echter ook van 3,9 cm naar 3,6 cm. (10)

Chung et al. (2011) beschreven hogere compressiedieptes bij hogere frequenties in vergelijking met frequenties van 80/min en 100/min, evenzeer bij oefenpoppen. Uit deze studies kan blijken dat bij een compressiefrequentie boven de 100/min er diepere compressies bekomen worden.

Nadien werd de compressiediepte gemeten aan de hand van accelerometertechnologie geïntegreerd in een monitor/defibrillator met CPR registratie en feedbackmogelijkheden. (4, 5, 16) Abella et al. (2007) concludeerden dat gebruik makend van real-time CPR sensing en feedback mechanismen bij een patiënt met een hartstilstand binnen het ziekenhuis de kwaliteit van CPR matig toenam. Er was geen statistisch significant verschil tussen een controlegroep en een groep die beschikte over de feedbackmogelijkheden wat betreft herstel van spontane circulatie (return of spontaneous circulation, ROSC) of overleving. (15)

Kramer-Johansen et al. (2006) toonden in een observationele studie met 205 patiënten met een hartstilstand buiten het ziekenhuis aan dat door gebruik van feedback de gemiddelde compressiediepte en het percentage van compressies met adequate diepte toenam. (4)

De toegenomen compressiediepte was positief gecorreleerd met de korte termijn overleving. Hostler et al. (2011) concludeerden in een grootschalig onderzoek bij 1596 patiënten met een hartstilstand buiten het ziekenhuis dat met behulp van auditieve en visuele feedback tijdens CPR de prestaties dichter tegen de richtlijnen aanlagen. (16) Er was echter geen verandering in ROSC of andere klinische uitkomsten.

De recentste “Consensus on Science and Treatment Recommendations on Cardiopulmonary Resuscitation” (2010) beschouwt de relatie tussen compressiediepte en -frequentie als een ‘knowledge-gap’. (1) Om deze relatie te karakteriseren, voerden wij een observationele studie uit bij patiënten met een hartstilstand buiten het ziekenhuis.

2.3 Doel van de studie

Deze studie onderzoekt het verband tussen compressiesnelheid en compressiediepte tijdens reanimatie. Onze hypothese was dat hogere compressiefrequenties geassocieerd zijn aan een verlies in compressiediepte.

2.4 Materiaal en Methoden

Een observationele studie werd uitgevoerd in de regio van Gent waar de Mobiele UrgentieGroep (MUG) van het UZ gent werkzaam is. Dit komt overeen met een populatie van ongeveer 150.000 inwoners. Van maart 2009 tot en met oktober 2010 werden alle patiënten met een hartstilstand die buiten het ziekenhuis gereanimeerd werden door de MUG geregistreerd met een Zoll E-series defibrillator en CPR-D Padz (Zoll, Chelmsford, USA). Deze CPR-D Padz bevatten een accelerometer die zich tussen de borstkas van het slachtoffer en de handen van de hulpverlener bevindt. Op die manier kan tijdens het reanimeren de compressiediepte gemeten worden.



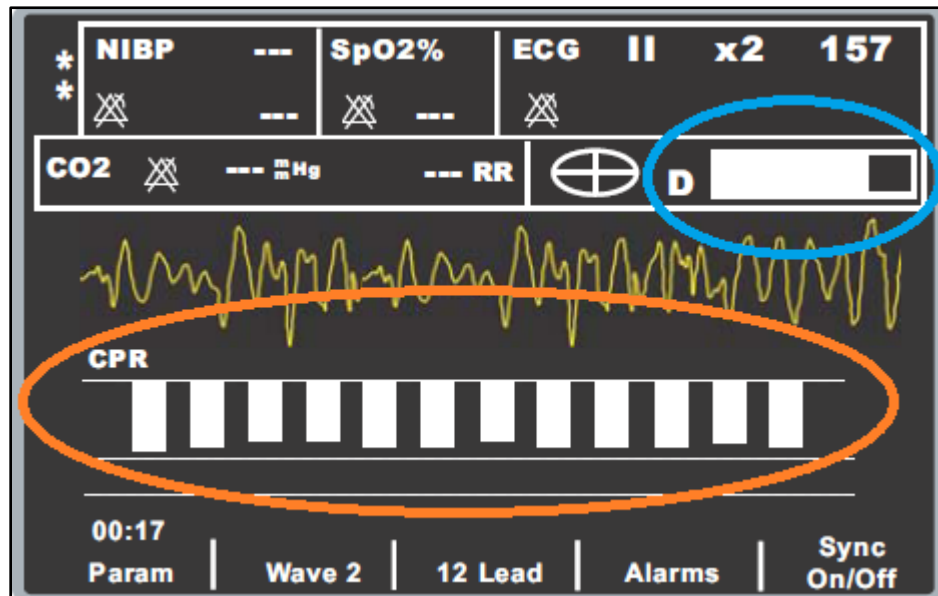
Figuur 1: Links: De Zoll E-Series defibrillator. Rechts: CPR D-Padz, bestaande uit twee defibrillator pads, een accelerometer en een verbinding naar de defibrillator

Bij de reanimatie werden de ERC 2005 richtlijnen gevolgd. Alle patiënten werden op een stevige ondergrond gereanimeerd. Op geen enkele manier werd CPR vertraagd door de beschreven methode om de data te collecteren. Het ethisch comité van het universitair ziekenhuis van Gent gaf toestemming voor deze studie. Hierbij werd er informed consent gevraagd aan familieleden. Indien de patiënt overleden was tijdens de CPR poging, diende er geen informed consent gevraagd te worden.

Onmiddellijk na het toekomen van de MUG werden de CPR-D Padz geplaatst op de borst van het slachtoffer volgens de instructies van de fabrikant. Via deze pads zorgde de defibrillator voor auditieve en visuele real-time feedback over de compressiekwaliteit (snelheid en diepte). De compressies werden in reeksen van 5 geanalyseerd. Als de geregistreeerde diepte minder dan 4 cm was in minstens 3 van de 5 compressies, gaf het feedbackmechanisme een auditieve instructie om

harder te drukken (“push harder”). Wanneer er minstens 4 cm diepte werd gehaald in minstens 2 van 3 compressies gaf de defibrillator een auditieve boodschap zijnde “good compressions”. Volgens de fabrikant was de accuraatheid van de compressiedieptemeting $\pm 0,6$ cm in 95% van de gevallen. (17)

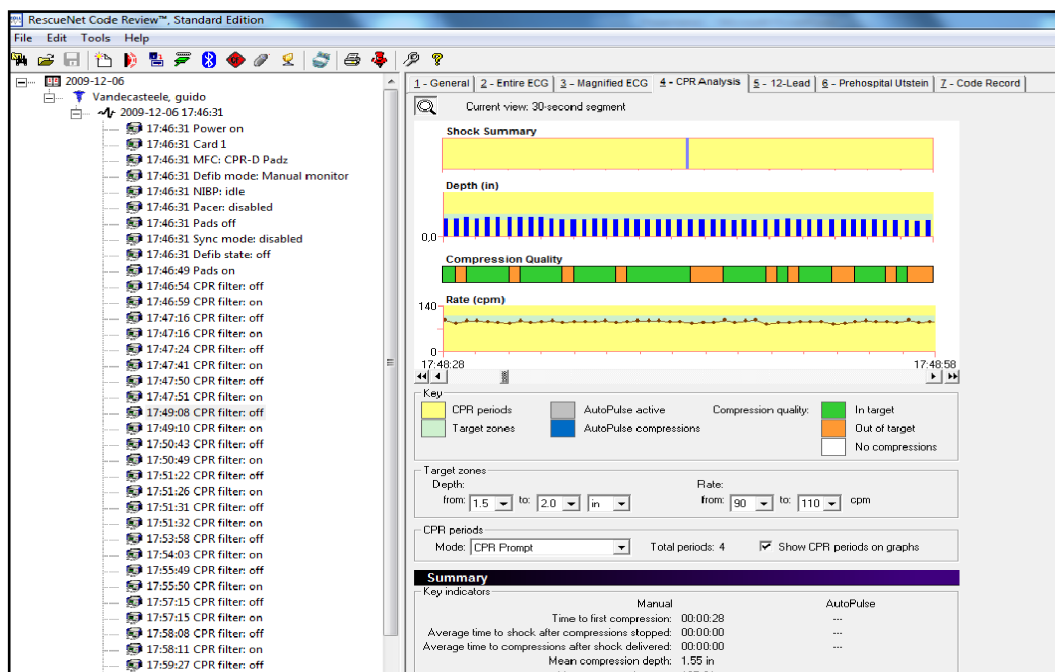
Compressiefrequenties onder de 80/min gresulteerden in de automatische activering van een metronoomgeluid aan een frequentie van 100/min. In tegenstelling tot de auditieve feedback werd de visuele feedback continu gegeven door een verticale balk op het scherm met aanduiding van de compressiediepte. Er werd ook een horizontale balk getoond die, wanneer hij volledig gevuld was, een synthese van compressiediepte en -frequentie weergaf. Overmatige diepte en frequentie werden door de Zoll software niet gecorrigeerd.



Figuur 2: Afbeelding van de interface van de Zoll E-series defibrillator. Rechts boven (blauwe cirkel) zien we de horizontale balk met synthese van compressiediepte/-frequentie. Indien niet volledig gevuld, zoals hier het geval is, moet een van deze 2 parameters aangepast worden. De letter links van deze balk (D voor diepte en R voor ‘rate’ (compressiefrequentie)) geeft aan of de hulpverlener voornamelijk dieper of sneller moet pompen. Onderaan (oranje cirkel) bevindt zich nog een grafiek met de compressiedieptes: hoe langer het balkje, hoe dieper de compressie.

Voor elke compressie werden door de defibrillator de diepte en het tijdstip bewaard op een geheugenkaart. Deze kaart werd na de interventie uitgelezen met RescueNet™ Code Review, Enterprise Edition versie 5.12 (Zoll, Chelmsford, USA). De frequentie werd berekend aan de hand

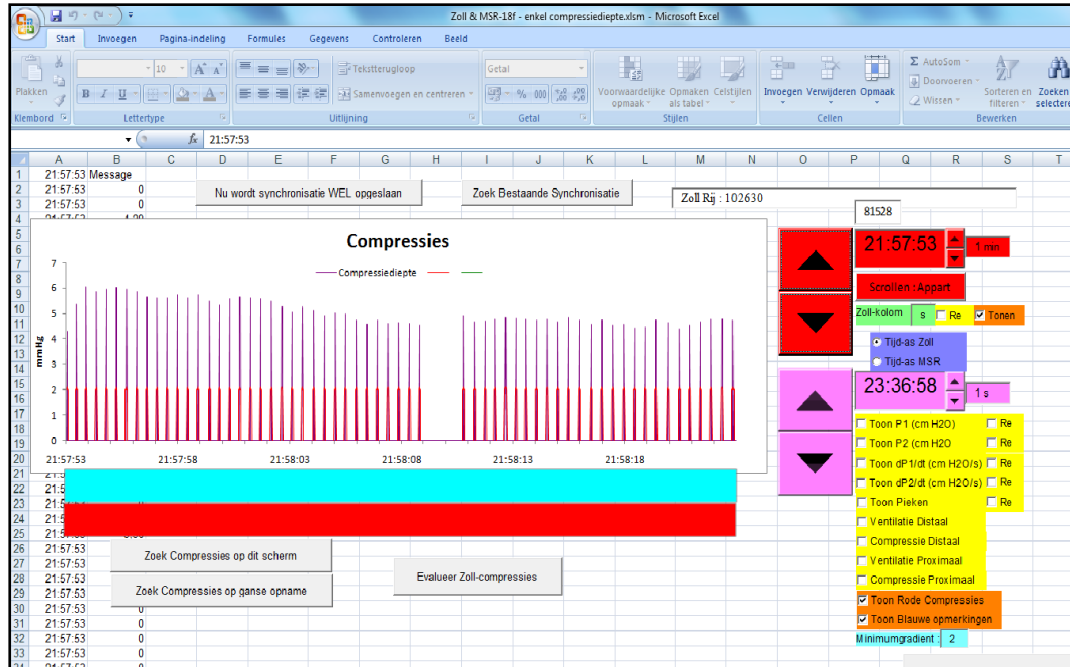
van de tijd tussen de compressie en de voorgaande compressie. De eerste compressie van een reeks werd om die reden weggelaten.



Figuur 3: Het uitlezen van de geregistreerde gegevens gebeurde met RescueNet™ Code Review, Enterprise Edition versie 5.12 (Zoll, Chelmsford, USA).

De geregistreerde gegevens werden geëxporteerd in tekstformaat en nadien geïmporteerd in een Microsoft Excel bestand (Microsoft Corporation, Redmond, USA) door een macro die door Dr. A. Kalmar (UMC Groningen, Nederland) werd geprogrammeerd in Microsoft Visual Basic for Applications. Deze macro kon, via een druk op een knop in het Excelbestand, de data in de tekstbestanden verder verwerken.

Op deze manier bekwamen we Excel werkbladen waarin per patiënt de tijdstippen, dieptes en frequenties van de compressies beschreven stonden. Voor de beschrijvende statistiek haalden we geslacht, leeftijd, initiële ritme en of er al dan niet ROSC was bij de verschillende patiënten uit de MUG-fiches. Geslacht en leeftijd werden hierbij ook gebruikt bij de analyse.



Figuur 4: Microsoft Excel bestand van de geïmporteerde data om verdere verwerking mogelijk te maken.

De inclusiecriteria waren: aanwezigheid van een informed consent en leeftijd boven de 18 jaar. Het informed consent werd pas na de interventie gevraagd ('deferred consent'). De exclusiecriteria waren: afwezigheid van een gegevensbestand door bijvoorbeeld een technisch probleem of het niet gebruiken van de accelerometer. Ook een onvolledig gegevensbestand of een reanimatie tijdens vervoer naar het ziekenhuis met artefacten tot gevolg, werden uitgesloten.

Om de relatie tussen compressiediepte en –frequentie te onderzoeken hebben we verschillende statistische methoden gebruikt. In de eerste plaats werden de compressiefrequenties onderverdeeld in 3 categorieën waarin de overeenkomstige compressiedieptes werden opgenomen. Die werden dan via de gemiddeldes paarsgewijs met elkaar vergeleken met een Mann Whitney U test om een statistisch significant verschil uit te zoeken. Er werd geopteerd voor deze niet-parametrische Mann Whitney U test omwille van het feit dat compressiedieptes niet normaal verdeeld waren. We beschouwden een verschil als statistisch significant indien $P \leq 0,05$. Een verschil in compressiediepte van $\geq 0,5$ cm werd als klinisch significant beschouwd. Deze analyse voerden we uit op zowel individueel niveau als voor de globale onderzochte populatie en met behulp van PASW Statistics 18.0 (IBM, New York, USA).

Verder werd een multilevel model gebruikt met herhaaldelijke metingen van compressiediepte en -frequentie (level 1) genest in de patiënten (level 2). (18) Multilevel modellen hebben verschillende voordelen: ze maken gebruik van alle beschikbare data; ze kunnen zonder problemen gebruikt worden om de correlaties te onderzoeken tussen herhaaldelijke metingen op eenzelfde patiënt, ze kunnen adequaat omgaan met ontbrekende gegevens en ze hebben een grote flexibiliteit om tijdseffecten te modelleren. (18, 19)

Verschillende specificaties omtrent de variantie en covariantie structuur werden overwogen en de selectie van het model werd gebaseerd op de procedures beschreven in Verbeke and Molenberghs (2000). Eerst en vooral werd een mixed model met random intercepts gebruikt om lineaire en kwadratische effecten te onderzoeken voor compressiefrequentie (CCR) als voorspeller met compressiediepte (CCD) als criterium, leeftijd en geslacht als covariaten. Dit model laat zich als volgt beschrijven: $CCD_{ij} = (\beta_{00} + U_{0i}) + \beta_{01} \times CCR_{ij} + \beta_{02} \times CCR_{ij}^2 + \beta_{03} \times age_i + \beta_{04} \times male_i + \varepsilon_{ij}$ met $1 \dots i \dots I$ het aantal patiënten, $1 \dots j \dots J_i$ het aantal maal genest in patiënt I, en β_{00} de algemene intercept, U_{0i} een patiënt specifieke intercept voor patiënt i met $U_{0i} \sim N(0, \sigma_u^2)$, β_{01} , β_{02} , β_{03} , en β_{04} vaste regressiegewichten, en ε_{ij} een fout term met $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$. Dit model (zonder de termen die niet significant waren) werd dan gebruikt om CCD schattingen te maken (en 95% Confidence Intervals) bij bepaalde waarden van CCR. Om de robuustheid van het model te testen, werd de analyse ook uitgevoerd met exclusie van extreme frequenties die $< 1\%$ voorkwamen (meer bepaald $< 70/\text{min}$ en $> 160/\text{min}$). Bijkomend werd er een gelijkaardig mixed model met willekeurige intercepts ontwikkeld met indeling van de compressiefrequenties in 3 categorieën: $< 80/\text{min}$, $80-120/\text{min}$, en $> 120/\text{min}$. P-waarden worden ‘two-tailed’ gerapporteerd. Een P-waarde $\leq 0,05$ werd als significant beschouwd. De statistische analyse werd uitgevoerd met behulp van Statistical Analysis Software (SAS) (version 9.2, Cary, North Carolina, USA).

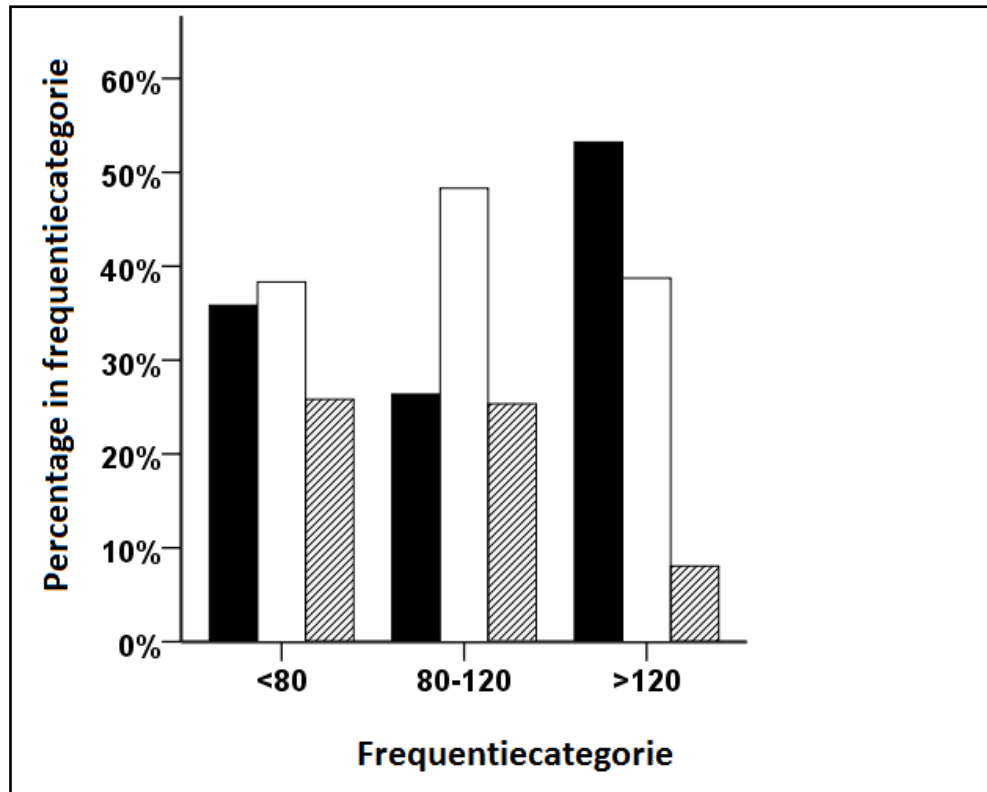
2.5 Resultaten

De demografische gegevens staan opgelijst in Tabel 1. Van de 161 patiënten die in aanmerking kwamen voor analyse, konden we er 133 weerhouden.

| | Geïncludeerde patiënten n=133 (83%) | Geëxcludeerde patiënten n=28 (17%) | P-waarden |
|--------------------|--|---------------------------------------|-----------|
| Leeftijd (jaren) | 67 (\pm 1) | 61 (\pm 3) | 0,13 |
| Geslacht (n) | | | 0,32 |
| | Man | 22 (79%) | |
| | Vrouw | 6 (21%) | |
| Initiële ritme (n) | | | 0,32 |
| | Asystolie | 17 (61%) | |
| | VF/VT | 4 (14%) | |
| | PEA | 7 (25%) | |
| ROSC (n) | 56 (42%) | 15 (53%) | 0,27 |

Tabel 1: Demografie. SD=Standaard Afwijking, VF=VentrikelFibrillatie, VT=VentrikelTachycardie, PEA= Polsloze Elektrische Activiteit, ROSC=Return Of Spontaneous Circulation. Waarden gerapporteerd als gemiddelden (\pm SD) of aantal (percentage).

We analyseerden 133 patiënten met in totaal 213 409 compressies. Van al deze compressies waren er 36% < 4 cm diep; 45% waren tussen de 4 en 5 cm; en 19% waren dieper dan 5 cm. Wat betreft de frequentie waren slechts 2% van de compressies trager dan 80/min, 62% van de compressies waren tussen 80 en 120/min en 36% boven de 120/min. Van alle compressies waren slechts 30% conform de ERC 2005 richtlijnen inzake diepte en snelheid. Figuur 5 toont hoe de compressiediepte verdeeld is binnen de frequentie categorieën. Daarbij valt vooral op dat bij compressies boven 120/min er een groot aantal ondiepe compressies voorkomen in vergelijking met de andere twee frequentie categorieën.



Figuur 5: Verdeling van de compressiediepte volgens frequentie categorie. Zwarte balken: <4 cm diepte, witte balken: 4-5 cm diepte en gearceerde balken: >5 cm diepte.

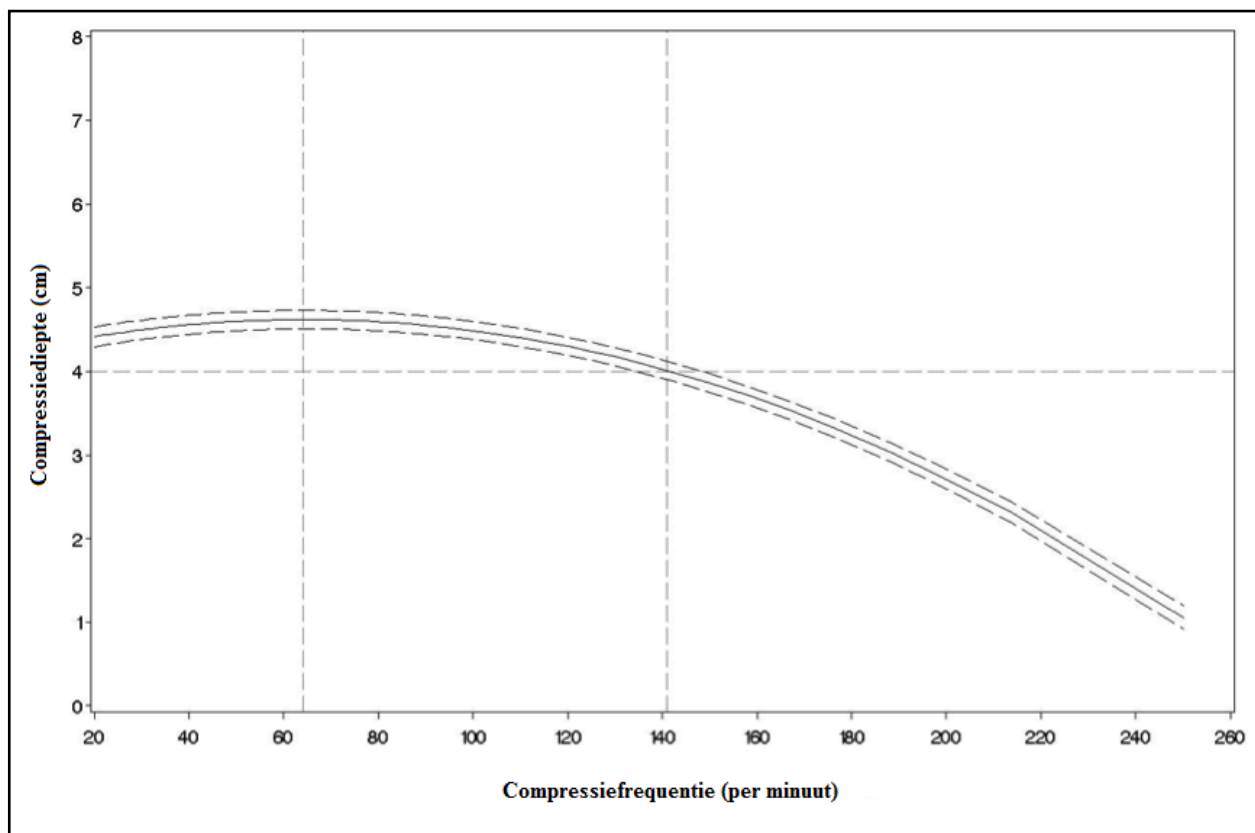
In 95 van de 133 (71%) onderzochte gevallen bleek de gemiddelde compressiediepte in de categorie > 120 lager te liggen dan in de categorie van snelheden tussen 80 en 120/min. In 77 van de 133 patiënten (58%) was dit verschil statistisch significant. In 40 van de 133 gevallen werd dit verschil als klinisch significant beschouwd omdat de compressiediepte met minstens 0,5 cm daalde in de categorie > 120/min.

Tabel 2 toont de resultaten van het mixed model met fixed effects als voorspelling van de compressiediepte (cm) afhankelijk van de compressiefrequentie (compressies per minuut), met leeftijd en geslacht van de patiënt als covariabelen. Het lineair regressiegewicht voor compressiefrequentie (0,01) toont aan dat de compressiediepte toeneemt met toenemende compressiefrequentie, maar het negatieve kwadratische regressiegewicht voor compressie frequentie² (-0,00010) toont aan dat deze lineaire toename afvlakt en verandert in een afname van compressiediepte bij verder oplopende compressiefrequenties.

| Vaste effecten | Regressiegewicht (SE) | F test (df,df) | P-waarden |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|-----------|
| Lineair effect | | | |
| Frequentie (per minuut) | 0,01330 (0,000579) | F(1,210000)=527.49 | < 0,0001 |
| Kwadratisch effect | | | |
| Frequentie (per minuut) | -0,00010 (0,000002) | F(1,210000)=1750,34 | < 0,0001 |
| Geslacht | 0,01246 (0,1201) | F(1,210000)=0,01 | 0,92 |
| Leeftijd | -0,00542 (0,003504) | F(1,210000)=2,39 | 0,12 |

Tabel 2: Voorspelling van de compressiediepte (cm) op basis van de compressiefrequentie (per minuut) met geslacht en leeftijd als covariaten : vaste effecten. SE= standaard fout; df=vrijheidsgraden.

Dit wordt geïllustreerd in figuur 6, waar we zien dat compressiediepte geleidelijk aan toeneemt voor compressiefrequenties tussen 20 en 64/min. Vanaf dit punt leidt een hogere compressiefrequentie tot een vermindering in compressiediepte, eerst zeer langzaam maar nadien sneller en sneller. Bij frequenties van 64/min voorspelt dit model de diepste compressiediepte van 4,6 cm (95% CI 4,5-4,7). Compressiefrequenties boven de 141/min zouden resulteren in dieptes onder 4 cm (geschatte diepte bij een frequentie van 149/min is 3,9 (95% CI 3,8-4,0)). Exclusie van frequenties onder 70/min en boven 160/min bevestigen dat extreem lage en hoge frequenties dit model niet significant beïnvloeden.



Figuur 6: Relatie tussen compressiediepte en -frequentie. De horizontale lijn duidt op de minimum compressiediepte (4 cm) volgens de richtlijnen van 2005 (ERC). De verticale lijnen duiden enerzijds op de compressiefrequentie geassocieerd met de diepste compressiediepte (64/min), en anderzijds op de compressiefrequentie vanaf waar hogere frequenties onvoldoende diepte genereren (141/min). De onderbroken lijnen duiden op het 95% betrouwbaarheidsinterval.

In het algemeen kunnen we concluderen dat toegenomen compressiefrequenties geassocieerd zijn met minder diepe compressies. Verder toont tabel 2 dat er geen significante effecten zijn van geslacht of leeftijd van de patiënt.

Vervolgens werd een mixed model gebruikt met de compressiefrequentie als categorische voorspeller. Categorisering volgens de 2005 reanimatie-richtlijnen resulteerde in categorieën met ongelijke verdeling qua aantallen: 2% (< 80/min), 62% (80-120/min) en 36% (> 120/min). De verwachte compressiediepte voor elk van de drie categorieën is weergegeven in tabel 3. Deze analyse bevestigt dat compressiediepte significant verschillend is tussen de verschillende categorieën. In lijn met figuur 5, ligt de maximale compressiediepte in de categorie 80-120/min,

en is ze minder diep in de aangrenzende categorieën. Ook met dit model konden we aantonen dat leeftijd en geslacht geen significant verschil opleverden.

| Frequentiecatgorie | Geschatte gemiddelde op basis van de kleinste kwadraten methode (SE) |
|--------------------|--|
| < 80/min | 4,35 (0,06) |
| 80-120/min | 4,45 (0,06) |
| > 120/min | 4,08 (0,06) |

Tabel 3: *Voorspelling van de compressiediepte (cm) op basis van de compressiefrequentie (per minuut) verdeeld in 3 categorieën met leeftijd en geslacht als covariaten: geschatte gemiddelden.*

SE=Standaard Afwijking. Alle gemiddeldes verschillen significant ($P < 0,0001$) in een paarsgewijze Tukey-Kramer vergelijking.

2.6 Discussie

We hebben aangetoond dat tijdens reanimatie van patiënten met een hartstilstand buiten het ziekenhuis door professionele hulpverleners die een defibrillator met feedbackmechanisme voor compressiediepte en -frequentie gebruiken, compressies met een frequentie tussen 80 en 120/min geassocieerd zijn aan een toegenomen compressiediepte in vergelijking met compressies die de grens van 120/min overschrijden. Een verschil van 0,5 cm werd als klinisch significant beschouwd omdat Edelson aantoonde dat elke 0,5 cm toename in compressiediepte de kansen op succesvolle defibrillatie verdubbelt. (5) Bovendien konden we door gebruik te maken van een mixed model aantonen dat de geschatte diepste compressiediepte (4,6 cm) zich voordeed aan een frequentie van 64/min. Vanaf dit punt zakte de compressiediepte steeds verder weg om een onaanvaardbaar laag niveau te halen aan een frequentie van ongeveer 140/min volgens de ERC richtlijnen 2005.

De incidentie van zeer lage en zeer hoge compressiefrequenties was eerder laag. Lage compressiefrequenties kunnen te wijten zijn aan handelingen tijdens de reanimatie zoals beademing, intubatie en defibrillatie. Zeer hoge compressiefrequenties zouden mogelijks verklaard kunnen worden door stress of door de onmogelijkheid van hulpverleners om te hoge compressiefrequentie te beoordelen of te controleren.

Onze resultaten ondersteunen een studie op oefenpoppen door Field et al. (20) Hun bevindingen waren dat de compressiediepte daalde van 4,0 cm naar 3,5 cm wanneer de compressiefrequentie werd opgedreven van 80/min naar 160/min bij een gesimuleerde reanimatie door professionele hulpverleners op een oefenpop waarbij continue compressies werden gegeven aan snelheden van 80, 100, 120, 140 en 160/min.

Initiële observationele studies die de compressiediepte in echte patiënten maten, toonden het potentieel van feedbacktoestellen om de kwaliteit te verbeteren. (5, 15) Een grote prospectieve studie rond correctieve feedback tijdens reanimatie toonde een matige toename van de kwaliteit van reanimeren aan, echter zonder een aantoonbaar effect op de overleving. (16) Het probleem zou deels verklaard kunnen worden door de manier waarop de feedback wordt voorzien. De Zoll defibrillator corrigeert hulpverleners niet bij te snelle compressiefrequenties aangezien alleen compressies < 80/min worden gecorrigeerd. Mogelijke toekomstgerichte oplossingen zouden dan ook correctieve feedbacktoestellen voor te snelle compressiefrequenties (bv. > 140/min) kunnen

zijn, om meer compressies van voldoende diepte te genereren. Anderzijds is het niet uitgesloten dat de auditieve en visuele feedback ter verhoging van de compressiefrequentie, op zich ondiepe compressies induceerde. Het kan daardoor goed zijn dat verbeterde feedback algoritmes kunnen leiden tot een verbetering in reanimatiekwaliteit en overleving. Het mechanisme waarbij hoge compressiefrequenties leiden tot onvoldoende compressiediepte is onbekend. Factoren die aan de basis kunnen liggen zijn enerzijds patiëntfactoren zoals de fysiologische indrukbaarheid en veerkracht van de thorax en anderzijds hulpverlener-gerelateerde factoren zoals de fysieke onmogelijkheid om diepe compressies te genereren aan hoge compressiesnelheid.

Een eerste beperking van onze studie is het feit dat de resultaten bekomen zijn met een specifiek feedbackmechanisme waarbij het niet mogelijk was na te gaan in hoever de hulpverleners de instructies volgden en hoe ze daardoor beïnvloed werden. Het lijkt aannemelijk dat zonder feedback er minder compressies van voldoende diepte en frequentie zouden ontstaan. Verder kan het niet uingesloten worden dat andere feedbacksystemen eventueel de relatie tussen compressiediepte en -frequentie op een andere manier beïnvloeden.

Ten tweede hebben we niet kunnen corrigeren voor andere patiëntfactoren zoals borstkascompliantie die ook een rol spelen in de onderzochte relatie. (21) Aangezien de Zoll defibrillator geen druksensor heeft, waarmee de druk op de borstkas zou kunnen gemeten worden, waren we niet in staat deze patiëntfactor te onderzoeken.

Daarnaast werden ook hulpverlener-gerelateerde karakteristieken (gewicht, grootte, vermoeidheid) niet in overweging genomen aangezien tijdens een reanimatie door het MUG team verscheidene hulpverleners alternerend compressies geven. Op dit moment is het met de software niet mogelijk om de individuele bijdrage per hulpverlener in de volledige reanimatie te bepalen.

Verder is de defibrillator niet in staat tot het meten van onvolledige loslating bij compressies, wat een belangrijke determinant is in de evaluatie van de kwaliteit van reanimeren. Dit werd aangetoond door een dierenmodel opgesteld door Zuercher et al. (2010) waar onvolledige loslating een duidelijke vermindering gaf in cardiac output, linker ventrikel bloeddorstrooming en coronaire perfusie. (22)

Tot slot werd deze studie uitgevoerd met feedback volgens de ERC richtlijnen 2005. De nieuwe richtlijnen van 2010 raden “ten minste 5 cm” als compressiediepte aan, wat kan leiden tot een verandering in de relatie tussen compressiediepte en -frequentie.

2.7 Conclusie

In ongeveer een derde van de patiënten met hartstilstand waren compressiefrequenties $> 120/\text{min}$ geassocieerd met een klinisch significante daling in compressiediepte in vergelijking met compressies $< 120/\text{min}$. Een multivariaat model voorspelde dat de diepste compressies plaatsvonden aan een frequentie van 64/min en een diepte onder 4 cm vond plaats aan een frequentie van minstens 141/min. Om oppervlakkige compressies te vermijden, kan het te overwegen zijn om excessieve compressiefrequenties met feedbackmechanismen actief tegen te gaan.

2.8 Referenties

1. Koster RW, Sayre MR, Botha M, Cave DM, Cudnik MT, Handley AJ, Hatanaka T, Hazinski MF, Jacobs I, Monsieurs K, Morley PT, Nolan JP, Travers AH. Part 5: Adult basic life support: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2010; Oct;81 Suppl 1:e48-70.
2. Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, Caballero A, Cassane P, Castrén M, Granja C, Handley AJ, Monsieurs KG, Perkins GD, Raffay V, Sandroni C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation*. 2010;81:1277–1292.
3. Handley AJ, Koster RW, Monsieurs KG, Perkins GD, Davies S, Bossaert LL. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 2 Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation*. 2005; 67S1:S7-S23.
4. Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J, Wik L, Myklebust H, Barry AM, Merchant RM, Hoek TL, Steen PA, Becker LB. Effects of compression depth and pre-shock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest. *Resuscitation*. 2006;71(2):137-45.
5. Kramer-Johansen J, Myklebust H, Wik L, et al. Quality of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with real time automated feedback: a prospective interventional study. *Resuscitation*. 2006;71:283–92.
6. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *J Am Med Assoc*. 2005;293:305–10.
7. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Med Assoc*. 2005;293:299–304.
8. Wik L, Steen PA, Bircher NG. Quality of bystander cardiopulmonary resuscitation influences outcome after prehospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 1994;28:195-203.
9. Fletcher D, Galloway R, Chamberlain D, Pateman J, Bryant G, Newcombe RG. Basics in advanced life support: a role for download audit and metronomes. *Resuscitation*. 2008;78:127–34.
10. Oh JH, Lee SJ, Kim SE, Lee KJ, Choe JW, Kim CW. Effects of audio tone guidance on performance of CPR in simulated cardiac arrest with an advanced airway. *Resuscitation*. 2008;79(2):273-7.

11. Chung TN, Kim SW, You JS, Cho YS, Chung SP, Park I. A higher chest compression rate may be necessary for metronome-guided cardiopulmonary resuscitation. *American Journal of Emergency Medicine*. 2011; 30(1):226-30.
12. Kern KB, Sanders AB, Raife J, Milander MM, Otto CW, Ewy GA. A study of chest compression rates during cardiopulmonary resuscitation in humans: the importance of rate-directed chest compressions. *Arch Intern Med*. 1992;152:145-9.
13. Berg RA, Sanders AB, Milander M, Tellez D, Liu P, Beyda D. Efficacy of audio-prompted rate guidance in improving resuscitator performance of cardiopulmonary resuscitation on children. *Acad Emerg Med*. 1994;1(1):35-40.
14. Milander MM, Hiscok PS, Sanders AB, Kern KB, Berg RA, Ewy GA. Chest compression and ventilation rates during cardiopulmonary resuscitation: the effects of audible tone guidance. *Acad Emerg Med*. 1995;2(8):708-13.
15. Abella BS, Edelson DP, Kim S, et al. CPR quality improvement during in-hospital cardiac arrest using a real-time audiovisual feedback system. *Resuscitation*. 2007;73:54–61.
16. Hostler D, Everson-Stewart S, Rea TD, Stiell IG, Callaway CW, Kudenchuk PJ, Sears GK, Emerson SS, Nichol G, Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Effect of real-time feedback during cardiopulmonary resuscitation outside hospital: prospective, cluster-randomised trial. *BMJ* 2011;342:d512
17. Barbara Malanga B, Geheb FJ. EMERGING TECHNOLOGIES: A Primer to Real CPR Help® Technology. ZOLL Medical Corporation, 2007.
18. Verbeke G, Molenberghs G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. New York: Springer, 2000.
19. Gueorguieva R, Krystal JH. More over ANOVA. Progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Archives of General Psychiatry*. 2004; 61:310-17
20. Field RA, Soar J, Davies RP, Akhtar N, Perkins GD. The impact of chest compression rates on quality of chest compressions - A manikin study. *Resuscitation*. 2012;83(3):360-4.
21. Tomlinson AE, Nysaether J, Kramer-Johansen J, Steen PA, Dorph E. Compression force-depth relationship during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2007;72(3):364-70.
22. Zuercher M, Hilwig RW, Ranger-Moore J, Nysaether J, Nadkarni VM, Berg MD, et al. Leaning during chest compressions impairs cardiac output and left ventricular myocardial blood flow in piglet cardiac arrest. *Critical care medicine*. 2010;38(4):1141-6.

3. Het gebruik van uitgeademd koolzuurgas als parameter voor de kwaliteit van reanimeren

3.1 Abstract

Introductie. Tijdens cardiopulmonaire reanimatie (CPR) wordt end-tidal CO₂ beschouwd als een maat voor pulmonaire bloedstroom en als maat voor de effectiviteit van de uitgevoerde reanimatie. Er bestaat vooralsnog weinig evidentie over het gebruik van end-tidal CO₂ als feedback in de begeleiding van compressiediepte en -frequentie tijdens CPR. Deze studie onderzoekt de relatie tussen de kwaliteit van borstcompressies en end-tidal CO₂ in patiënten met een hartstilstand buiten het ziekenhuis.

Materiaal en methoden. Tijdens een prospectieve, observationele studie bij volwassen patiënten die gereanimeerd werden na een hartstilstand buiten het ziekenhuis, werden de end-tidal CO₂ waarden en borstcompressiediepte en -frequentie geregistreerd tussen oktober 2010 en oktober 2011 gebruik makend van een capnometer en een accelerometer van de Zoll E-series monitor/defibrillator (Zoll, Chelmsford, US).

De compressiefrequentie werd berekend op basis van het tijdsverschil tussen twee opeenvolgende compressies. We berekenden voor verschillende tijdsintervallen van 15, 30, 45 and 60 seconden vóór iedere end-tidal CO₂ waarde, de gemiddelde compressiediepte, de gemiddelde compressiefrequentie en het aantal compressies binnen het welbepaalde interval.

End-tidal CO₂ waarden werden log-getransformeerd omdat ze niet normaal verdeeld waren. Rekening houdend met multipale afhankelijke metingen binnen een patiënt, gebruikten we een “mixed effects model” met populatie en subjectspecifieke factoren als determinerende variabelen. Data worden gerapporteerd als gemiddelde en range of als aantal en percentage.

Resultaten. Eenenzeventig patiënten met een hartstilstand buiten het ziekenhuis (gemiddelde leeftijd van 65 jaar (range 20-89), 55 mannen (77,5%), 24 patiënten (33,8%) met herstel van spontane circulatie (Return of Spontaneous Circulation, ROSC)) werden geanalyseerd. In totaal waren dit 8897 end-tidal CO₂ waarden. Het initiële ritme was asystolie bij 35 patiënten (49,2%), ventrikelfibrillatie bij 18 patiënten (25,4%) en polsloze elektrische activiteit bij 18 patiënten (25,4%). Regressie-analyse voor individuele patiënten toonde een positieve relatie tussen compressiediepte en end-tidal CO₂ bij 39 patiënten (55%), een negatieve relatie bij 14 patiënten

(20%) en geen relatie bij 18 patiënten (25%). Tussen compressiefrequentie en end-tidal CO₂ werd een negatieve relatie aangetoond bij 31 (44%) patiënten, een positieve relatie bij 13 patiënten (18%) en geen relatie bij 27 patiënten (38%). Volgens de “Akaike Information Criteria”, werd het “mixed effects model” met het 15 seconden interval als beste gekozen met een voorspelde toename van 3% in end-tidal CO₂ voor elke cm toename in compressiediepte. Met dit model vonden we ook een significante relatie tussen de end-tidal CO₂ en het aantal compressies en het geslacht, maar niet voor leeftijd, initiële ritme en compressiefrequentie. In de subgroep van patiënten met een positieve relatie tussen compressiediepte en end-tidal CO₂ leidde elke cm toename in compressiediepte tot een toename van end-tidal CO₂ met 12%.

Conclusie. Tijdens de reanimatie werden end-tidal CO₂ waarden beïnvloed door de compressiediepte en door het aantal compressies in de voorgaande 15 seconden. Deze resultaten suggereren dat end-tidal CO₂ nuttig kan zijn in het monitoren van de effectiviteit van borstcompressies gedurende reanimatie.

3.2 Achtergrond

End-Tidal CO₂ (=EtCO₂) en bij uitbreiding de CO₂-concentraties gedurende de hele uitademing zijn verre van nieuwe parameters. Aan het eind van de jaren '20 had de Duitse geleerde Eisenmenger een eerste studie uitgevoerd op honden met een apparaat, genaamd Biomotor, dat als voorloper van hedendaagse geautomatiseerde compressiemachines mag gezien worden, waarbij hij via een ander apparaat genaamd Carboskop de CO₂ meette. Hoe dit technisch precies in elkaar zat werd niet beschreven. (1, 2) In de jaren '30 en '40 was er een ware doorbraak in de analyse van deze CO₂-metingen door de eerste toepassing van capnografie via infrarood absorptiometrie. (3) Dit zorgde voor de mogelijkheid om, gekoppeld aan de endotracheale tube, gemakkelijk de uitgeademde CO₂ te meten. Dit maakte het niet alleen praktischer om te meten maar zorgde ook voor een stroomversnelling in het onderzoek naar deze parameter. Leigh et al (1957) toonden als eersten via deze methode een verband aan tussen geslaagde reanimatie en een abrupte stijging in CO₂-waarden. (4)

EtCO₂-meting wordt al heel lang gebruikt als belangrijke methode bij monitoring van ventilatie. Als dusdanig geldt het als een van de vitale parameters die absoluut moet gecontroleerd in elke situatie waarin algemene anesthesie wordt toegepast. (5) Binnen de urgentiegeneeskunde wordt EtCO₂ vooral gebruikt voor de controle van correcte plaatsing van de endotracheale tube. (6) Studies bij kritisch zieke patiënten toonden ook aan dat er een relatie bestaat tussen EtCO₂ en de PaCO₂ wat het nuttig zou maken in het gehele management van de mechanische ventilatie. (7, 8) Andere studies toonden echter aan dat dit niet toepasbaar is in elke situatie, voornamelijk door het voorkomen van ventilatie/perfusiemismatch. (9)

In de context van CPR zijn er nog geen concrete richtlijnen omtrent gebruik van EtCO₂. (6) Nochtans zijn er verschillende onderzoeken die aantonen dat EtCO₂-waarden duidelijk correleren met de kans op ROSC en overleven van de patiënt. Garnett et al. (1987) en Steedman et al. (1990) concludeerden dat veranderingen in EtCO₂ vaak de eerste klinische uiting was van ROSC. Hun bevindingen suggereren dan ook dat EtCO₂ een eenvoudige manier is om bloedstroom tijdens reanimatie te meten en dat EtCO₂ kan gebruikt worden als leidraad tijdens reanimatie. (10-12) Andere studies toonden ook aan dat er abrupte EtCO₂ stijgingen te zien zijn vóór ROSC waargenomen werd door de pols te nemen. (13) Bij deze onderzoeken vindt men vaak de waarde 10 mmHg terug als cut-off om CPR te stoppen of, in het geval van een initiële EtCO₂ < 10 mmHg, niet meer te starten, gezien ze aantonen dat er geen patiënten meer gereanimeerd kunnen worden indien de EtCO₂ 10 mmHg bedraagt of minder. (14-17)

Einav et al. (2001) bestudeerden de relatie tussen EtCO₂ en ROSC. (10) Ze kwamen tot de conclusie dat een mathematisch model om EtCO₂ te monitoren bij het gebruik van reanimatie verder moet uitgewerkt worden, geïntegreerd in een multivariaat analyse rekening houdend met mogelijke beïnvloedende variabelen zoals bijvoorbeeld initiële ritme.

Een belangrijke vraag die hierbij kan gesteld worden is hoe die vermeende positieve correlatie tussen EtCO₂ en outcome, ondersteund door deze onderzoeken, kan verklaard worden. Studies in de jaren '80 van Weil et al. (1985 en 1988) en Sanders et al. (1985) hadden via een dierenmodel aangetoond dat EtCO₂ sterk gecorreleerd is met de pulmonale perfusie en de cardiac output enerzijds en met de coronaire perfusie anderzijds. Ze toonden ook aan dat EtCO₂ mogelijk bruikbaar was als parameter om CPR te monitoren. (18-20) Een andere studie van Sanders en Kern et al (1989) uit diezelfde periode nuanceren deze bevindingen weliswaar, daarin werd ook wel een relatie gevonden tussen coronaire perfusie en EtCO₂ maar dan wel een die minder sterk was. Dit werd toegeschreven aan het feit dat, in vergelijking met hun voorgaande onderzoek (20), hun onderzoek meer aanleunde bij een realistische CPR-uitvoering. (21)

Er zijn niet veel studies die EtCO₂ evalueerden als kwantitatieve parameter. Behringer et al. (1997) gebruikten EtCO₂ om bij een dierenmodel te onderzoeken in hoeverre een verschil in compressie/relaxatie ratio correleert met EtCO₂, er van uitgaande dat EtCO₂ overeenkwam met een betere kwaliteit van CPR. (22) Oudere studies toonden een soortgelijk verband aan tussen actieve compressie/decompressie-CPR en EtCO₂ enerzijds, (23) mechanische CPR en EtCO₂ anderzijds. (24) Een recente studie van Spaite et al. (2011), gepubliceerd als een abstract, vond een duidelijke correlatie tussen veranderingen van minuut tot minuut in EtCO₂ en kwalitatieve parameters bij CPR, waaronder compressiediepte en -frequentie. (25) Er is duidelijk nog nood aan meer onderzoek op dit gebied. Meer bepaald naar wat het effect van feedback gebaseerd op bv. EtCO₂ zou zijn op de CPR techniek. (6) In deze context hebben we besloten om deze EtCO₂ op een andere manier dan Spaite et al. (2011) te vergelijken met de compressiediepte en -frequentie. In plaats van standaard minuut tot minuut veranderingen te bekijken, vonden we het meer gepast om de EtCO₂-waarden te nemen en in het interval dat er voor kwam te kijken naar de gemiddelde compressiediepte en -frequentie. Volgens ons zijn het namelijk enkel deze compressies die een effect uit oefenen op die EtCO₂-waarde en zou het verkeerdt zijn om compressies die binnen die minuut maar na de EtCO₂-meting zelf geregisteerd werden, erbij te betrekken.

Deze methode werd ook al toegepast in een studie van Fierens waarbij het doel was om te kijken of er enerzijds een cardiaal pompmechanisme was, anderzijds een thoracaal pompmechanisme.

(26) Hiervoor definieerde hij ook een interval voor elke ventilatie, waarbij de corresponderende EtCO₂ vergeleken werd met verschillende parameters, zoals compressiediepte, aantal compressies en intrathoracaal drukverschil die bovenstaande pompmechanismen zouden kunnen karakteriseren.

3.3 Doel van de studie

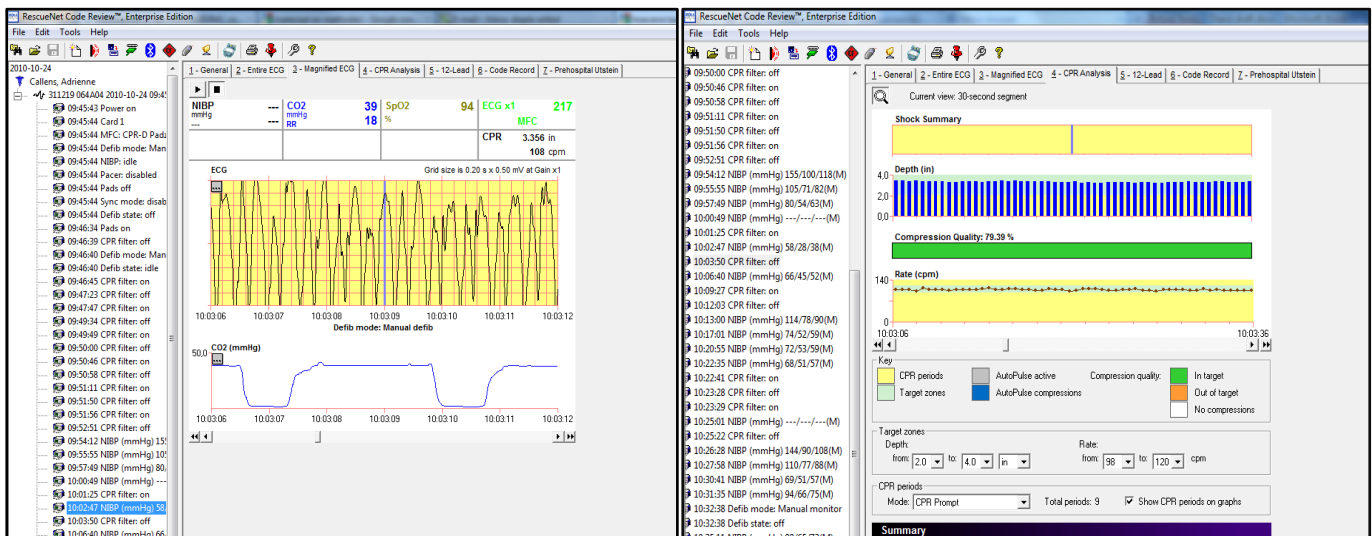
Het doel van deze studie was om te onderzoeken in hoever EtCO₂ als parameter kan gebruikt worden om de kwaliteit van reanimatie te evalueren. Hiervoor werd een observationele studie uitgevoerd waarbij we bestudeerden of de EtCO₂ correleert met de compressiediepte en -frequentie. De hypothese was dat er een relatie bestaat tussen EtCO₂ enerzijds en compressiediepte en -frequentie anderzijds waarvoor geldt dat toenemende diepte en frequentie van compressies gecorreleerd zijn met hogere EtCO₂.

3.4 Materiaal en Methoden

We voerden een observationele studie uit in de regio Gent, bij patiënten die buiten het ziekenhuis een hartstilstand deden in de periode van oktober 2010 tot en met oktober 2011. Initiële Basic Life Support (BLS) met gebruik van een automatische externe defibrillator werd gegeven door de ambulanciers van de ziekenwagen. Bij aankomst van het Mobiele UrgentieGroep (MUG) team werden de patiënten verder gemonitord met een Zoll E-series defibrillator en de CPR D-Padz die op de borst van het slachtoffer werden geplaatst zoals bij de compressiediepte/-frequentiestudie (deel 1 van de thesis) . Een accelerometer die zich bevond tussen de handen van de hulpverlener en het sternum van de patiënt registreerde de diepte van de compressies. Hierbij golden dezelfde feedbackmechanismen als die beschreven bij de compressiediepte/-frequentiestudie. Via een capnometer, gekoppeld aan de endotracheale tube, werd de uitgedemde CO₂ geregistreerd.

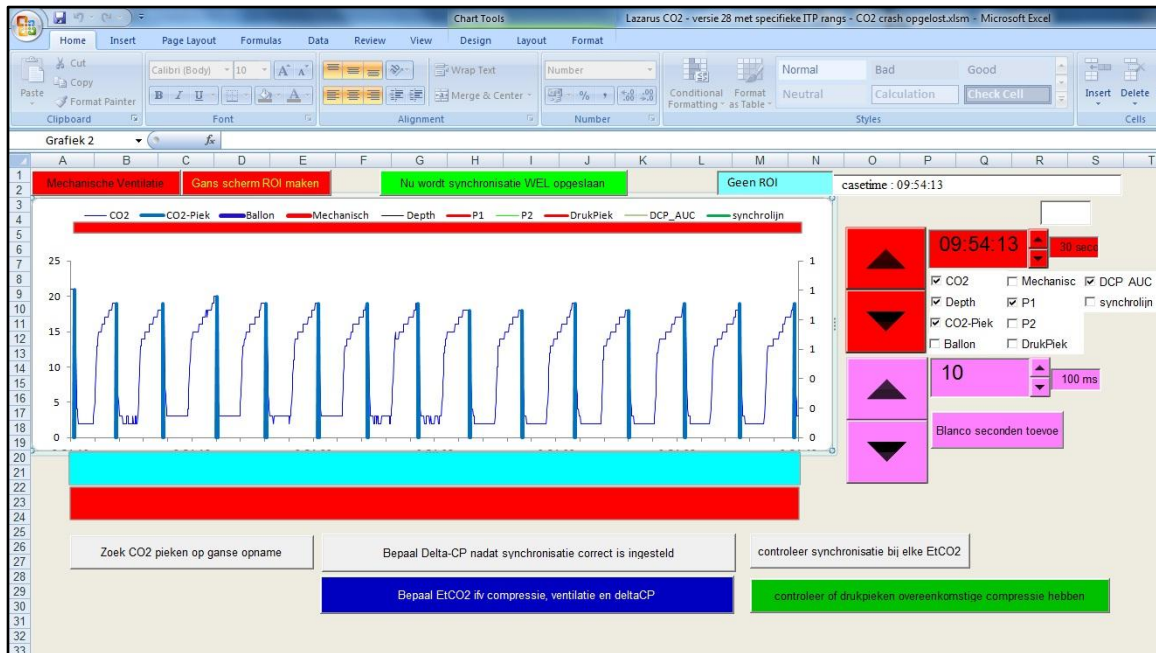
Deze studie werd goedgekeurd door het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis zoals bij de compressiediepte/-frequentiestudie.

Voor elke compressie werden door de defibrillator de diepte en het tijdstip bewaard op een geheugenkaart. Ook de uitgedemde CO₂-concentraties werden geregistreerd op deze kaart. De geheugenkaart met deze Zoll bestanden werd na de interventie uitgelezen met RescueNet™ Code Review, Enterprise Edition version 5.12 (Zoll, Chelmsford, USA).



Figuur 7: Links: Screenshot van de CO₂-registraties geregistreerd met de capnometer en uitgelezen in RescueNet™ Code Review vervat in de typische curves waarvan de piekwaarde gelijkstaat met de EtCO₂. Rechts: Screenshot van de compressies uitgelezen in RescueNet™ Code Review.

De geregistreerde data werd geconverteerd naar tekstformaat en nadien geïmporteerd in een Microsoft Excel bestand via een macro geschreven in Microsoft Visual Basic for Applications (VBA). Ook hier gold dat de macro de data in het tekstbestand verder verwerkte.



Figuur 8: Screenshot van de macro opgesteld via VBA. De curven zijn de geregisteerde CO₂-curven waarin de blauwe verticale lijnen aanduiden waar het programma de EtCO₂-waarden registreert. Na berekening door de macro worden deze waarden dan verzameld in tabellen.

Op die manier kwamen we aan Excel werkbladen waarin EtCO₂ registraties en verschillende compressies met hun respectievelijke compressiediepte en -frequentie uitgeschreven stonden. Voor elke compressie werd de snelheid berekend aan de hand van het tijdsinterval met de voorgaande compressie. De eerste compressie van een nieuwe reeks werd daarom buiten beschouwing gelaten. Andere patiënteninformatie zoals geslacht, leeftijd, initiële ritme en of er al dan niet ROSC was, werd uit de MUG-fiches gehaald. Deze info werd niet alleen gebruikt voor analyse maar ook voor beschrijvende statistiek.

Bij de patiënten kon zowel handmatige ventilatie met een ballon als mechanische ventilatie uitgevoerd worden. Dit verschil in ventilatie zou een impact kunnen hebben op de EtCO₂-registraties. Er werden wel thoracale drukgegevens geregistreerd waarmee het verschil tussen beiden kon gezien worden maar deze werden voor deze studie niet toegepast. Dit betekent dus dat we geen verschil maken tussen mechanisch en handmatig geventileerde patiënten.

De ruwe data (compressiediepte, -frequentie en EtCO₂-registraties) werd verder uitgewerkt via een andere macro in VBA waarbij we de EtCO₂-registraties verzamelden en dan een voorafgaand interval definiëerden van 15, 30, 45 en 60 seconden. Binnen deze intervallen keken we naar de gemiddelde compressiefrequentie en -diepte. Uiteindelijk wilden we deze als voorspellende variabelen gebruiken en de EtCO₂ op het einde van het interval als outcome variabele.

Bij de patiëntenpopulatie golden volgende exclusiecriteria: patiënten waarbij geen EtCO₂-waarden geregistreerd werden en/of die niet werden gereanimeerd, patiënten waar geen compressies gevonden werden binnen de gedefinieerde intervallen, er was ook 1 patiënt die wegviel wegens veel te weinig EtCO₂-registraties (meer bepaald 2) om duidelijke statistische gegevens te bekomen.

De analyse werd uitgevoerd op 2 manieren: enerzijds werd elke patiënt apart geanalyseerd wat betreft de correlatie tussen kwaliteitsparameters en EtCO₂ door middel van lineaire regressieanalyse. Dit werd uitgevoerd voor zowel de compressiediepte als de compressiefrequentie. We beschouwden een verschil als statistisch significant indien $P < 0,05$.

Verdere statistische analyse van de data werd dan uitgevoerd via “mixed models”. Ook hier doen we dit om dezelfde redenen als bij de compressiediepte/frequentiestudie. De populatie bevat patiënten waarop herhaalde metingen zijn uitgevoerd. Het is ondenkbaar dat deze metingen binnen dezelfde patiënt elkaar niet zouden beïnvloeden. Om met dit soort probleem van correlatie tussen de compressies om te gaan is het gebruik van een flexibel model als het mixed effects model zeer geschikt.

Bij toepassen van het model zijn er een aantal elementen waarmee rekening werd gehouden. Eerst werd er gekeken of de outcome variabele (=EtCO₂) normaal verdeeld was. Hiervoor werd een Q-Q plot uitgevoerd op de gevonden EtCO₂-waarden. Indien deze niet normaal verdeeld zou zijn, is het nodig om een transformatie van de data uit te voeren waarbij de getransformeerde data een lognormale verdeling krijgen.

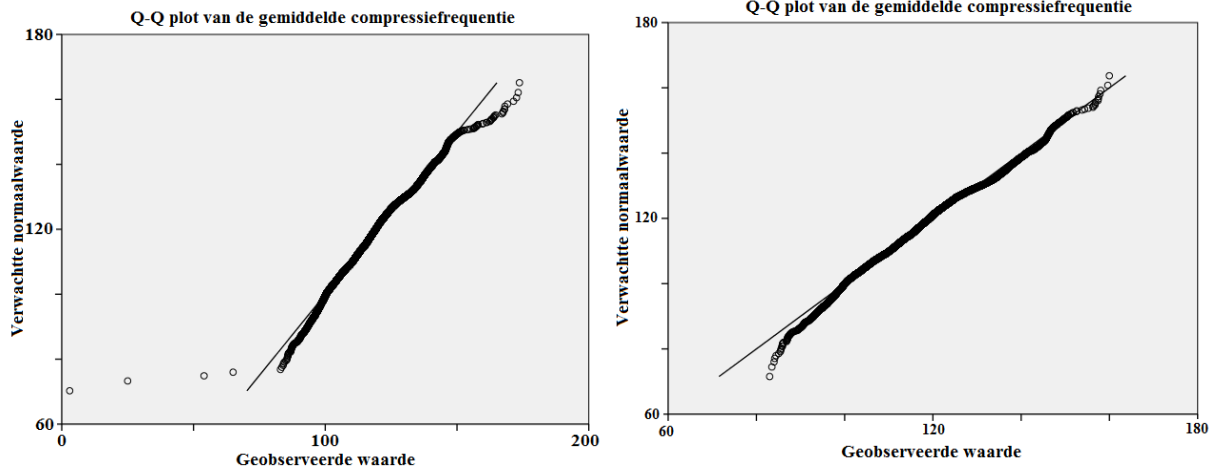
Bij een mixed effects model gaan we uit van 2 soorten effecten: onwillekeurige effecten en vaste effecten. Vaste effecten zijn alle elementen (zowel de voorspellende variabelen als de covarianten) binnen de gehele populatie waarvan we aannemen dat ze een bepaald effect zouden hebben op de outcome variabele. De willekeurige effecten zijn deze die specifiek zijn op een patiënteniveau, waar we van uitgaan dat ze een variatie zullen vertonen van patiënt tot patiënt en waarvan we denken dat het enkel op populatieniveau bekijken van deze factoren incorrect zou zijn. Daarnaast

hebben we gebruik gemaakt van een willekeurige patiëntspecifieke intercept. In zekere zin zou je kunnen zeggen dat we eerst patiënt tot patiënt bekijken en hun onderlinge verschillen in rekening brengen en pas in de tweede plaats kijken naar in hoeverre de gekozen vaste effecten correleren met de outcome variabele.

Daarnaast werd ook besloten om bij de geregistreerde EtCO₂-waarden de onderlinge correlatie in kaart te brengen. Het ging om repetitieve metingen in de tijd waarbij we er vanuit gaan dat de correlatie tussen deze metingen verminderen in de tijd. Dit wetende werd, om de correlatie in het model te brengen, gekozen voor een zogenaamd autoregressief model, meer bepaald AR(1). Dit is een soort model dat gebruikt wordt in tijdreeksen met op elkaar volgende data waarin dus rekening gehouden wordt met het aspect van minder correlatie bij verder uit elkaar gelegen dataelementen. Dit werd toegepast op de EtCO₂-waarden onderling maar niet op correlatie met compressiediepte, compressiefrequentie of aantal compressies.

Uiteindelijk moest er bij dit mixed model gezocht worden naar de meest gepaste combinatie van vaste en onwillekeurige effecten enerzijds en naar het meest gepaste interval om de correlatie te bestuderen anderzijds. Om dit beste model te kunnen selecteren hebben we gebruik gemaakt van de AIC (=Akaike Information Criterion): dit is een score waarvoor geldt dat hoe lager ze is, hoe beter het model (hoe beter ze de werkelijkheid benadert). Hierdoor weten we niet alleen dat onze resultaten het best zijn bij dat geselecteerde model maar het laat ook toe om te zeggen welke intervalgrootte(s) de beste is om mee te werken, wat voor toekomstige soortgelijke studies een goede hulp zou kunnen zijn.

Net zoals bij de compressiediepte/frequentiestudie werd besloten dit model toe te passen op de compressiefrequenties tussen 70/min en 160/min. De waarden die niet werden geanalyseerd zijn outliers die een zeer klein percentage van het totaal aantal metingen uitmaakten. In dit geval werden deze waarden niet zozeer eruit gehaald om robuustheid van het model te controleren maar voornamelijk omdat de compressiefrequentie dan beter een normale verdeling benaderde wat duidelijk gezien werd in Q-Q plots van de compressiefrequentie (figuur 9).



Figuur 9: *Q-Q plots waaruit het verschil in normaalverdeling tussen al dan niet aanwezige outliers in compressiefrequentie duidelijk wordt. De rechter Q-Q plot is de versie waarbij de outliers eruit werden gehaald. Bemerkt de afwijking van de normaalverdeling bij de outliers in de linker Q-Q plot.*

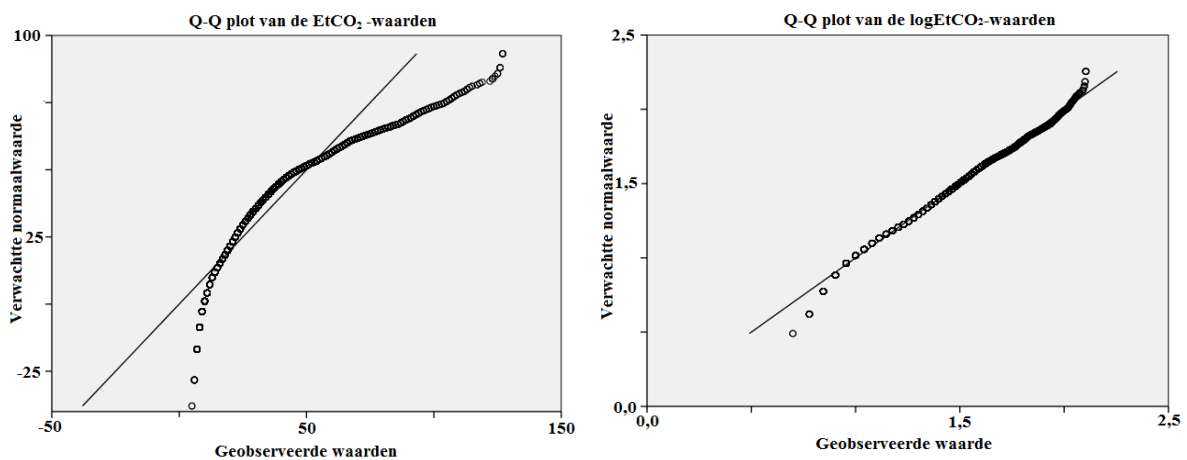
3.5 Resultaten

De demografische gegevens van de patiëntenpopulatie staan in tabel 4. Na toepassing van de exclusiecriteria werden 71 patiënten opgenomen voor verder analyse.

| | |
|-------------------------------------|------------|
| Gemiddelde leeftijd (jaren [range]) | 64 [20-89] |
| Geslacht (% mannen) | 78 |
| Initiële ritme (%) | |
| Asystolie | 49 |
| Ventriculaire fibrillatie | 25 |
| Polsloze Elektrische Activiteit | 25 |
| Ventriculaire tachycardie | 1 |
| ROSC voor ETT (%) | 6 |
| Uitkomst (%) | |
| Overleden ter plaatse | 66 |
| Overleden in het ziekenhuis | 32 |
| Ontslagen uit het ziekenhuis | 1 |
| ROSC (%) | |
| Ja | 34 |
| Nee | 66 |

Tabel 4: Karakteristieken van de studiepopulatie (n= 71). ETT=EndoTracheale Tube. ROSC=Return of Spontaneous Circulation

Na uitvoering van een Q-Q plot, bleek de EtCO₂ zelf niet normaal verdeeld te zijn maar zijn logaritme wel waardoor logEtCO₂ als primaire outcome variabele werd gebruikt.



Figuur 10: Q-Q plots waaruit duidelijk werd dat LogEtCO₂ normaal verdeeld was en de EtCO₂ zelf niet.

Bij berekenen van de individuele regressiemodellen per patiënt werd geconcludeerd dat 39 van de 71 (55%) patiënten een significante positieve correlatie vertoonden tussen compressiediepte en EtCO₂. Achttien van de 71 patiënten (25%) toonden geen significant verband tussen deze 2 parameters. Veertien van de 71 patiënten (20%) toonden een significant negatieve correlatie tussen compressiediepte en EtCO₂. Hieruit kunnen we concluderen dat voor 55% van de patiëntenpopulatie gold dat, hoe dieper de compressies waren, hoe beter dit was voor de EtCO₂.

Wat betreft de compressiefrequentie werden volgende resultaten gezien bij individuele regressie-analyse. In 31 van de 71 patiënten (44%) werd een negatieve correlatie gezien tussen compressiefrequentie en EtCO₂. In 27 van de 71 patiënten (38%) was er geen significant verband en slechts in 13 van de 71 (18%) patiënten een positief significant verband.

Zoals eerder vermeld werd, naast een inidividuele regressieanalyse, geopteerd voor een mixed model. Na opstellen van verschillende modellen met mogelijke combinaties van vaste en willekeurige effecten werd er besloten om het model te kiezen met de laagste AIC. Dit model was gebaseerd op volgende vaste effecten: compressiediepte, aantal compressies, compressiediepte gecombineerd met aantal compressies, geslacht, leeftijd en initiële ritme. De willekeurige effecten zijn compressiediepte, aantal compressies en compressiediepte gecombineerd met aantal compressies. De laagste AIC werd daarenboven gezien bij gebruik van het tijdsinterval van 15 seconden. Daarom werd voor dit tijdsinterval gekozen wat betreft onze resultaten en conclusies.

Dit gaf volgende resultaten voor de gekozen vaste effecten:

| Effect | Regressiecoëfficiënt | Standaardfout | P-waarde |
|---|-----------------------------|----------------------|-----------------|
| Compressiediepte | 0,02492 | 0,009060 | 0,0076 |
| Aantal compressies | 0,01203 | 0,004447 | 0,0086 |
| Aantal compressies x compressiediepte | 0,001333 | 0,003878 | 0,7321 |
| Man | -0,1374 | 0,06531 | 0,0354 |
| Vrouw | 0 | NVT | NVT |
| Leeftijd | 0,002360 | 0,001925 | 0,2204 |
| Asystolie | 0,005223 | 0,06813 | 0,9389 |
| Ventrikelfibrillatie/ Ventrikeltachycardie | 0,05400 | 0,07667 | 0,4812 |
| PEA | 0 | NVT | NVT |

Tabel 5: Resultaten voor de gekozen vaste effecten bij het best passende mixed effects model.

Deze tabel moet als volgt geïnterpreteerd worden: de compressiediepte is significant positief ($P=0,0076$) gecorreleerd met een regressiecoëfficiënt van 0,02492. Dit houdt in dat een verhoging van de compressiediepte met 1 cm overeenkomt met een verhoging van de $\log EtCO_2$ met 0,02492. Als we die $\log EtCO_2$ dan omzetten naar $EtCO_2$ -waarde, mits standaardisatie via deling door de standaarddeviatie, kunnen we stellen dat dit dan overeenkomt met een $EtCO_2$ -stijging van 3%. Dit duidt dan ook op een exponentieel verband tussen $EtCO_2$ en compressiediepte. Het aantal compressies is ook significant positief gecorreleerd met de $EtCO_2$. Dit geldt dan weer niet voor de combinatie van het aantal compressies en de compressiediepte ($P=0,7321$).

Geslacht werd onderling vergeleken waarbij vrouwelijk geslacht als uitgangssituatie werd genomen waar tegenover het mannelijk geslacht werd vergeleken. Hierbij stelden we vast dat bij het mannelijk geslacht een significant lagere regressiecoëfficiënt gold. Leeftijd heeft geen significante impact op de behaalde $EtCO_2$ -waarden. Initiële ritmes toonden geen significant verschil wat betreft de $EtCO_2$ waarden bij de patiënt (verschil werd vergeleken met PEA als uitgangssituatie).

De compressiefrequentie werd niet opgenomen in dit model maar zat wel in andere modellen als vast effect. Daar zagen we dat er geen significante correlatie was tussen compressiefrequentie en de $EtCO_2$ -registraties. Weliswaar scoorden deze modellen minder goed qua AIC en lijkt het niet geschikt om bij deze vaststelling harde conclusies te trekken.

Men moet ook rekening houden met het feit dat het aantal compressies, wat wel als vast effect werd gebruikt in het model, sterk positief correleert met de compressiefrequentie. In een bepaald tijdsinterval lijkt het logisch dat hier vaak zal gelden dat hoe meer compressies er in dit interval voorkomen, hoe hoger de frequentie zal zijn. Voor het aantal compressies gold dat dit positief gecorreleerd was aan de $EtCO_2$. Het zou dus kunnen dat we een soortgelijke positieve correlatie kunnen vinden bij compressiefrequentie. Dit is eerder een hypothese die we niet met het huidige model kunnen bevestigen en de overwegend negatieve correlatie tussen compressiefrequentie en $EtCO_2$ bij het individuele regressiemodel tegenspreekt.

3.6 Discussie

We hebben aangetoond dat gedurende reanimatie van patiënten met een hartstilstand buiten het ziekenhuis de end-tidal CO₂ beïnvloed wordt door de gemiddelde compressiediepte en het aantal uitgevoerde compressies in het voorgaande interval van 15 seconden.

Deze resultaten stroken met de bevindingen van Spaite et al. (2011) die aantoonde dat de gemiddelde end-tidal CO₂ 7,25 mmHg verhoogt per toename van de compressiediepte met 1 inch (=2,54 cm) in een voorgaand interval van 60 seconden. (25) Zij werkten wel op een andere manier: zij keken naar minuut tot minuut veranderingen in EtCO₂-waarden en vergeleken die rechtstreeks met de gelijktijdige minuut tot minuut veranderingen in onder andere de compressiediepte en -frequentie. Dit is zeer anders in vergelijking met onze werkwijze, waar we eerder een EtCO₂ waarde vergeleken met de gemiddelde compressiefrequentie en -diepte in een voorafgaand interval. We denken dat deze werkwijze beter is gezien we ervan uitgaan dat correlatie enkel geldig is tussen compressies en de EtCO₂ waarde die erop volgt en dat de correlatie niet geldig is tussen compressies en een voorafgaande EtCO₂ waarde. Desalniettemin heeft deze methode een aantal beperkingen en uitdagingen waar we zoveel mogelijk rekening mee moesten houden.

Een belangrijke uitdaging was het feit dat in het ene interval voor een EtCO₂ waarde minder compressies voorkwamen dan in het andere. In veel gevallen kan het lagere aantal compressies verklaard worden door een lagere frequentie in die periode, maar vaak zagen we ook dat dit simpelweg kan omdat er geen CPR gegeven werd in een bepaald deel van het interval (omdat de hulpverlener dan medicatie moest toedienen, de patiënt moest verplaatsen, etc.). Omdat het voor zich spreekt dat deze compressies, door hun lage aantal, in hun diepte en frequentie minder doorslaggevend zijn voor de daaropvolgende EtCO₂ waarde, werd er geopteerd om ook het aantal compressies per interval te rekenen als een vast effect (fungerend als covariant).

Een andere uitdaging was dat er niet geweten was welk interval het best zou zijn om conclusies te kunnen trekken. Enerzijds mag het niet te groot zijn gezien het weinig waarschijnlijk is dat compressies in het begin van zo een interval nog invloed zouden hebben op de EtCO₂. Anderzijds mag het ook niet te kort zijn, het lijkt weinig aannemelijk dat zulk een korte tijd een significant effect zou hebben op de daaropvolgende EtCO₂. In deze studie hebben we gepoogd om het best mogelijk model te zoeken om de relatie te beschrijven tussen de end-tidal CO₂ en kwaliteitsparameters van de reanimatie zonder voorafgaand een vast interval te kiezen. Het feit dat

een interval van 15 seconden bij het mixed model als meest passende interval naar boven kwam, kan een goede aanvulling zijn voor toekomstige studies.

Een mogelijke beperking in het onderzoek is dat er geen onderscheid werd gemaakt tussen mechanisch en handmatig geventileerde patiënten. Vaak is het zo dat een patiënt eerst handmatig met een ballon en daarna mechanisch wordt geventileerd. Bij handmatige ventilatie is er meer onregelmatigheid in de frequentie en het toegediende volume. Hierbij zou je verwachten dat de EtCO₂ beïnvloed wordt door deze onregelmatigheid in ventilatie, wat het onderzoek naar een relatie tussen de kwalitatieve parameters van CPR en EtCO₂ zou bemoeilijken. In principe zou je enkel de mechanisch geventileerde patiënten kunnen overhouden, indien je de data van de compressies zou kunnen vergelijken met de thoracale drukgegevens. Aan de hand van die thoracale drukgegevens zouden we dan kunnen uitmaken of het, ten tijde van de compressies, gaat om een regelmatige (dus mechanische) ventilatie of niet. In ons onderzoek hebben we echter de thoracale drukgegevens, die wel geregistreerd werden voor andere mogelijke onderzoeken, niet gebruikt. Het kan dus zijn dat mogelijke verbanden niet meer zichtbaar zijn door de wisselende ventilatie.

Anderzijds werden de metingen uitgevoerd bij patiënten die gereanimeerd werden en zich dus in een “low flow state” bevinden. In deze context is het in de praktijk heel vaak zo dat er een ventilatie/perfusie mismatch voorkomt. Daarbij geldt dat de EtCO₂-veranderingen minder afhankelijk zijn van de ventilaties (correlatie tussen EtCO₂ en PaCO₂ is minder sterk) en ze voornamelijk bepaald worden door veranderingen in de circulatie, correlerend met veranderingen in CPR-uitvoering. (7, 27, 28)

De toename in end-tidal CO₂ van 3% per cm compressiediepte is niet zo groot komt omdat er ook patiënten zijn waar geen correlatie wordt vastgesteld en zelfs patiënten waarbij er een negatieve correlatie voorkomt. Dit laatste kan misschien verklaard worden door situaties waarbij er te diepe compressies gegeven worden die de kwaliteit van CPR eerder verminderen dan verbeteren. Men kan dus stellen dat er mogelijk een soort kwadratische relatie bestaat tussen compressiediepte en EtCO₂. Dit hebben we niet onderzocht in het mixed model. Een ondersteuning voor deze hypothese werd gezien in een studie op dierenmodellen van Maier et al (1984) waarbij het slagvolume daalde bij zeer hoge compressiedieptes. (29) Hun hypothese bij dit fenomeen was de mogelijkheid dat de zeer hoge compressiekracht de ventrikelstuwing van bloed uit het hart geobstrueerd werd. Dit verminderd slagvolume zou op zijn beurt lagere EtCO₂ waarden bij extreme compressiedieptes kunnen verklaren.

In de subgroep van patiënten met een positieve relatie tussen end-tidal CO₂ waarden en compressiediepte daarentegen ligt de toename in end-tidal CO₂ veel hoger (12%) dan in de gemiddelde populatie, wat onze onderzoekshypothese wat betreft de compressiediepte versterkt.

3.7 Conclusie

Zowel bij individuele regressiemodellen per patiënt als bij toepassing van een mixed model werd een duidelijke positieve correlatie gezien tussen compressiediepte en de bekomen EtCO₂. Het mixed model toont hierbij dat een stijging van de compressiediepte met 1 cm overeen kwam met een stijging in EtCO₂ van 3%. De compressiefrequentie toonde geen positieve correlatie met de EtCO₂. Meer zelfs, in het individuele regressiemodel konden we in 44% van de gevallen eerder een negatieve correlatie zien. Daarentegen zagen we een positieve correlatie tussen het aantal compressies en de EtCO₂ wat mogelijks op een soortgelijke correlatie zou kunnen wijzen tussen compressiefrequentie en EtCO₂. Deze resultaten suggereren dat end-tidal CO₂ nuttig kan zijn in het monitoren van diepte van borstcompressies gedurende reanimatie, dit is veel minder duidelijk voor de compressiefrequentie.

3.8 Referenties

1. Koetter KP, Maleck WH. Effectiveness of mechanical versus manual chest compressions in out-of-hospital cardiac resuscitation. *The American journal of emergency medicine*. 1999;17(2):210.
2. Maleck WH, Koetter KP. [Rudolf Eisenmenger's biomotor--predecessor of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. 1999;34(7):402-8.
3. Jaffe MB. Infrared measurement of carbon dioxide in the human breath: "breathe-through" devices from Tyndall to the present day. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(3):890-904.
4. Leigh MD, Jenkins LC, Belton MK, Lewis GB, Jr. Continuous alveolar carbon dioxide analysis as a monitor of pulmonary blood flow. *Anesthesiology*. 1957;18(6):878-82.
5. ASA House of Delegates. Standards for basic anesthetic monitoring. 2011.
6. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S345-421.
7. Anderson CT, Breen PH. Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. *Critical care (London, England)*. 2000;4(4):207-15.
8. Saura P, Blanch L, Lucangelo U, Fernandez R, Mestre J, Artigas A. Use of capnography to detect hypercapnic episodes during weaning from mechanical ventilation. *Intensive care medicine*. 1996;22(5):374-81.
9. Cheifetz IM, Myers TR. Respiratory therapies in the critical care setting. Should every mechanically ventilated patient be monitored with capnography from intubation to extubation? *Respiratory care*. 2007;52(4):423-38; discussion 38-42.
10. Einav S, Bromiker R, Weiniger CF, Matot I. Mathematical modeling for prediction of survival from resuscitation based on computerized continuous capnography: proof of concept. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2011;18(5):468-75.
11. Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, Johnson EB. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1987;257(4):512-5.
12. Steedman DJ, Robertson CE. Measurement of end-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. *Archives of emergency medicine*. 1990;7(3):129-34.

13. Grmec S, Krizmaric M, Mally S, Kozelj A, Spindler M, Lesnik B. Utstein style analysis of out-of-hospital cardiac arrest--bystander CPR and end expired carbon dioxide. *Resuscitation*. 2007;72(3):404-14.
14. Deakin CD, Sado DM, Coats TJ, Davies G. Prehospital End-Tidal Carbon Dioxide Concentration and Outcome in Major Trauma. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2004;57(1):65-8.
15. Grmec S, Klemen P. Does the end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) concentration have prognostic value during out-of-hospital cardiac arrest? *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2001;8(4):263-9.
16. Grmec S, Lah K, Tusek-Bunc K. Difference in end-tidal CO₂ between asphyxia cardiac arrest and ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia cardiac arrest in the prehospital setting. *Critical care (London, England)*. 2003;7(6):R139-44.
17. Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 1997;337(5):301-6.
18. Gudipati CV, Weil MH, Bisera J, Deshmukh HG, Rackow EC. Expired carbon dioxide: a noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 1988;77(1):234-9.
19. Weil MH, Bisera J, Trevino RP, Rackow EC. Cardiac output and end-tidal carbon dioxide. *Critical care medicine*. 1985;13(11):907-9.
20. Sanders AB, Atlas M, Ewy GA, Kern KB, Bragg S. Expired PCO₂ as an index of coronary perfusion pressure. *The American journal of emergency medicine*. 1985;3(2):147-9.
21. Kern KB, Sanders AB, Voorhees WD, Babbs CF, Tacker WA, Ewy GA. Changes in expired end-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation in dogs: a prognostic guide for resuscitation efforts. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;13(5):1184-9.
22. Behringer W, Sterz F, Domanovits H, Hohenberger B, Schorkhuber W, Frass M, et al. Effects of manual high-impulse CPR on myocardial perfusion during cardiac arrest in pigs. *Resuscitation*. 1997;34(3):271-9.
23. Malzer R, Zeiner A, Binder M, Domanovits H, Knappitsch G, Sterz F, et al. Hemodynamic effects of active compression-decompression after prolonged CPR. *Resuscitation*. 1996;31(3):243-53.
24. Ward KR, Menegazzi JJ, Zelenak RR, Sullivan RJ, McSwain NE, Jr. A comparison of chest compressions between mechanical and manual CPR by monitoring end-tidal PCO₂ during human cardiac arrest. *Annals of emergency medicine*. 1993;22(4):669-74.

25. Spaite D, Stolz U, Silver A, Kaufman C, Pyers K, Smith G, et al. AS13 The association between end-tidal CO₂ and CPR quality metrics in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2011;82:S4.
26. Fierens J. The effect of chest compressions and intrathoracic pressure differences on end-tidal CO₂ tension in cardiac arrest patients. Scriptie voorgedragen in de 4e master in het kader van de opleiding tot arts, Universiteit Gent. 2011; 6-14.
27. Ornato JP, Garnett AR, Glauser FL. Relationship between cardiac output and the end-tidal carbon dioxide tension. *Annals of emergency medicine*. 1990;19(10):1104-6.
28. Jin X, Weil MH, Tang W, Povoas H, Pernat A, Xie J, et al. End-tidal carbon dioxide as a noninvasive indicator of cardiac index during circulatory shock. *Critical care medicine*. 2000;28(7):2415-9.
29. Maier GW, Tyson GS, Jr., Olsen CO, Kernstein KH, Davis JW, Conn EH, et al. The physiology of external cardiac massage: high-impulse cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 1984;70(1):86-101.