

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta

# DIZERTAČNÍ PRÁCE

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



**MUDr. Milana Pokorná**

Náhlá srdeční zástava a význam kapnometrie  
v kardiopulmonální resuscitaci  
A sudden cardiac arrest and use of capnometry in  
cardiopulmonary resuscitation

**Dizertační práce**

Vedoucí závěrečné práce: Prof. MUDr. Emanuel Nečas DrSc.

Praha 2011

# Obsah

PROHLÁŠENÍ AUTORKY .....	1
PODĚKOVÁNÍ.....	2
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	3
1. ÚVOD.....	5
1.1. NÁHLÁ ZÁSTAVA OBĚHU.....	6
1.2. KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE .....	8
1.2.1. Způsoby zajištění krevního oběhu.....	8
1.2.2. Způsoby zajištění ventilace během kardiopulmonální resuscitace.....	10
1.2.3. Poměr ventilace / komprese.....	10
1.2.4. Zásobení CNS okysličenou krví během kardiopulmonální resuscitace .....	11
1.3. OXID UHLIČITÝ .....	12
1.3.1. Rovnice života.....	12
1.3.2. Aerobní a anaerobní metabolismus .....	12
1.3.3. Zevní respirace .....	14
1.3.4. Transport CO <sub>2</sub> v těle.....	15
1.4. KAPNOMETRIE A KAPNOGRAFIE .....	34
2. CÍLE PRÁCE .....	40
3. VÝSLEDKY.....	41
3.1. Analýza stanovení příčiny náhlé srdeční zástavy lékaři záchranné služby .....	42
3.1.1. Metoda.....	42
3.1.2. Výsledky.....	47
3.1.3. Diskuse .....	50
3.1.4. Závěry.....	53
3.2. Kapnometrie při kardiopulmonální resuscitaci v podmínkách záchranné služby .....	55
3.2.1. Metody.....	55
3.2.2. Charakteristické kazuistiky .....	60
3.2.3. Výsledky.....	71
3.2.4. Diskuze.....	77
3.2.5. Závěry.....	80
4. SOUHRN.....	81
5. SUMMARY .....	84

6.	LITERATURA .....	86
7.	SEZNAM PUBLIKACÍ .....	99
8.	PŘÍLOHY .....	105
8.1.	Kopie vlastních publikací v odborných časopisech.....	106
8.2.	Identifikační záznam s abstraktem a klíčovými slovy.....	132

## PROHLÁŠENÍ AUTORKY

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 7.3.2011

MUDr. MILANA POKORNÁ

Podpis

## PODĚKOVÁNÍ

Tato práce vznikla v rámci doktorského studijního programu v biomedicině na Ústavu patologické fyziologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Poděkování patří především mému školiteli prof. MUDr. E. Nečasovi DrSc. za odborné vedení studia, za všestrannou podporu během celého studia a pomoc při vypracování doktorské dizertační práce.

Úspěšnému sběru dat významně přispěla podpora grantu IGA NR/7970-3 MZ ČR a dokončení práce grant MSM 0021620806.

Dále bych chtěla poděkovat všem spolupracujícím lékařům Zdravotnické záchranné služby hl. města Prahy (ZZSHMP), spolupracujícím lékařům klinických pracovišť a spolupracujícím lékařům ústavů soudního lékařství na území hlavního města Prahy, kteří mi poskytovali potřebné informace o pacientech zařazených do studie IGA NR/7970-3 MZ ČR. Zvláštní poděkování náleží úzkému týmu spolupracovníků a spoluautorů, kteří mi byli oporou po celou dobu studia: MUDr. J. Kratochvílovi, Ing. M. Andrlíkovi, MUDr. R. Skřípskému, MUDr. O. Fraňkovi, P. Sukupové.

Na závěr bych chtěla poděkovat Zdravotnické záchranné službě hl.m. Prahy za vytvoření podmínek pro studium, zejména MUDr. Z. Schwarzovi, řediteli ZZSHMP, prim. MUD. J. Dandovi a MUDr. J. Valáškoví.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACD	active compression decompression
AIM	akutní infarkt myokardu
ADP	adenosindifosfát
ALS	advanced life support
ATP	adenosintrifosfát
AV III	atrio-ventrikulární blokáda třetího stupně
BLS	basic life support
CA	karboanhydráza
CPC	cerebral performance categories
CPR	cardiopulmonary resuscitation
CO <sub>2</sub>	oxid uhličitý
DG	diagnóza
EKG	elektrokardiogram
ERC	European Resuscitation Council
F 1/1	fyziologický roztok
FAD	flavinadenindinukleotid
FADH	dihydroflavinadenindinukleotid
FN	false negative
FNR	false negative rate
H 1/1	Hartmanův roztok
Hb	hemoglobin
HbO <sub>2</sub>	oxyhemoglobin
JIP	jednotka intenzivní péče
LZS	letecká záchranná služba
MKN	mezinárodní klasifikace nemocí
NAD	nikotinamidadenindinukleotid
NADH	dihydrónikotinamidadenindinukleotid
NZO	náhlá zástava oběhu
OPC	overall performance categories

OOH	out-of-hospital
PE	plicní embolie
PEA	pulse less electrical activity
$P_{ET}CO_2$	partial end-tidal carbon dioxide pressure
pbrO <sub>2</sub>	partial brain oxygenation
PNP	přednemocniční péče
PPV	positive predictive value
R 1/1	Ringerův roztok
RLP	rychlá lékařská pomoc
ROSC	return of spontaneous circulation
RR	respiratory rate
RZP	rychlá zdravotnická pomoc
SC	spontaneous circulation
SCPR	standard cardiopulmonary resuscitation
SpO <sub>2</sub>	saturace periferní krve kyslíkem
SR	sinusový rytmus
TL	trombolýza
TP	true positive
TPR	true positive rate
TN	true negative
TNR	true negative rate
ZZS	zdravotnická záchranná služba
ZZSHMP	Zdravotnická záchranná služba hl. města Prahy



# 1. ÚVOD

Při srdeční zástavě z různých příčin je akutně přerušeno vylučování oxidu uhličitého, který je po určitou dobu dál produkován metabolicky aktivními tkáněmi. Obnovení oběhu srdeční masáží a případné obnovení spontánní srdeční činnosti, při současné umělé plicní ventilaci, je provázeno odstraňováním tohoto plynného metabolitu. Jeho množství lze monitorovat analýzou vydechovaného vzduchu. Hodnoty parciálního tlaku  $\text{CO}_2$  ve vydechovaném vzduchu jsou pak za podmínek konstantní plicní ventilace ukazatelem kvality cirkulace, jak z hlediska celkového srdečního výdeje, tak i kvality tkáňové perfúze včetně perfúze plicního řečiště. Monitorování hodnot parciálního tlaku  $\text{CO}_2$  ve vydechovaném vzduchu na konci expíria ( $\text{P}_{\text{ETCO}_2}$ ) bylo užito k monitorování srdečního výdeje u resuscitovaných osob v nemocničním prostředí (Shibutani et al., 1994) a v experimentu (Idris et al. 1994; Lewis et al., 1992), k detekci okamžiku obnovení oběhu v experimentu (Gudipati et al., 1988) nemocničním (Falk et al., 1988) a přednemocničním (Cantineau et al., 1996) prostředí.

Přes veškeré úsilí odborníků celého světa je procento pacientů, kteří se po zástavě oběhu a úspěšné resuscitaci mimo nemocnici vrací do plnohodnotného života, velmi nízké (3%-20%) a dlouhodobě stagnuje (Skogvoll et al., 1999; Bottiger 1999). Značné procento pacientů po úspěšné resuscitaci má trvalé následky, nebo jsou odkázáni na ekonomicky náročnou dlouhodobou intenzivní péči.

Účinnou resuscitací můžeme ovlivnit konečný výsledek a to zejména v otázce kvality života. Správné stanovení příčiny zástavy oběhu by bylo prospěšné, protože by v některých případech umožnilo zahájení kauzální terapie již během neodkladné resuscitace (Spöhr et al., 2005).

Kapnometrie během resuscitace za podmínek konstantní plicní ventilace (automatickým přístrojem s nastavitelnými parametry) má nezastupitelný význam, protože odráží účinnost cirkulace (Shibutani et al., 1994) zajištěné srdeční masáží a intenzitu aerobního metabolismu tkání. Kontinuálním sledováním hodnot  $\text{P}_{\text{ETCO}_2}$  tedy umožňuje sledovat účinnost resuscitačního úsilí.

## 1.1. NÁHLÁ ZÁSTAVA OBĚHU

### Náhlá zástava oběhu (NZO) – definice

Náhlá zástava krevního oběhu je situace, při které dojde z jakéhokoliv důvodu k náhlému přerušení cirkulace krve v systémovém krevním oběhu. Vede k bezvědomí do 15 sekund, terminální dechy přetrvávají 60 – 90 sekund. Osoba postižená náhlou zástavou oběhu se tedy nachází v bezvědomí, bez pulzu, bez dechu. Náhlá zástava oběhu je jednou z nejvýznamnějších příčin náhlých úmrtí. Její incidence se odhaduje na 60 – 100 případů na 100.000 obyvatel a rok (Jacobs,2004).

### Rozpoznání náhlé zástavy oběhu v přednemocniční péči

Pro NZO je typický současný výskyt těchto příznaků:

- náhlý a nečekaný kolaps
- trvající ztráta vědomí (které může předcházet krátká epizoda křečí)
- terminální dechová aktivita přecházející během desítek sekund až několika minut v bezdeší (Clark 1998; Bobrow, 2008)
- žádná další spontánní aktivita.

Do provedení EKG není možné v terénu náhlou zástavu oběhu bezpečně potvrdit. Určitou orientaci může přinést kontrola pulzu na velkých tepnách, ale je zde velké riziko falešně pozitivního výsledku, protože záchránci ve stresu mohou svůj vlastní pulz považovat za pulz oběti (Bahr, 1997; Nyman, 2000; Tibballs, 2009). Pokud nejsou patrné známky dýchání či funkčního oběhu, nemělo by ověřování těchto skutečností trvat déle než 10 sekund (a obdobně i v průběhu resuscitace) (ERC Guidelines 2010).

EKG rytmy charakterizující NZO jsou: izoelektrická linie, agonální rytmus, komorová fibrilace, komorová tachykardie bez hmatného pulzu a PEA (pulse less electrical activity) (Cummins, 1991).

## **Příčiny náhlé zástavy oběhu**

Snahy o zlepšení konečného výsledku resuscitace se ubírají různými směry. Jedním z nich je snaha o zjištění příčiny zástavy oběhu a zahájení léčby příčiny (pokud je to možné) již během resuscitace. Řada předchozích studií proto byla zaměřena na zjištění příčiny zástavy oběhu v přednemocniční péči (Kuisma, 1997; Ong, 2007; Pierce, 2008; Suzuki, 2010; Inamasu, 2009; Bongaerts 2009; Olasveengen 2009; Steger 2009).

Platné doporučení pro stanovení příčiny zástavy oběhu je dáno „Utsteinským protokolem“, kde je doporučeno třídit pacienty do pěti základních diagnostických skupin (Cummins, 1991).

Některé ze studií dospěly k závěru, že nejčastější příčinou náhlé zástavy oběhu je příčina kardiální (Eisenberg, 1991; Adabag, 2008).

Jiné práce se pokoušely identifikovat pacienty, u kterých byla zástava oběhu způsobena plicní embolií. Chopin a Kline se pokoušeli stanovit diagnózu plicní embolie využitím kapnometrie (Chopin, 1990; Kline, 1998; Truhlar, 2007).

Snaha o včasné zahájení kauzální léčby vedla k přípravě a zahájení studie TROICA (Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest), která měla za cíl zlepšit výsledek resuscitace u pacientů, u kterých byla příčina zástavy oběhu kardiální nebo plicní embolie, časným podáním trombolytické terapie. Bohužel v roce 2006 musela být zastavena aniž by dosáhla stanoveného cíle (Spöhr, 2005; Böttiger, 2008).

Vzhledem k tomu, že například časné podání trombolytické terapie vyžaduje stanovení příčiny zástavy oběhu již během resuscitace, je schopnost lékařů rozpoznat příčinu zástavy oběhu se značnou přesností velmi důležitá (Spöhr, 2005).

Také této problematice byla věnována část této dizertační práce.

## 1.2. KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE

Neodkladná resuscitace je souborem na sebe navazujících léčebných postupů sloužících k neprodlenému obnovení oběhu okysličené krve u osoby postižené náhlou zástavou krevního oběhu s cílem uchránit před nezvratným poškozením zejména mozek a myokard.

Postupy týkající se kardiopulmonální resuscitace jsou asi jedny z nejčastěji užívaných doporučených standardů, protože profesionálové, ale i laici, poskytující KPR, potřebují jednoduchý, praktický a účinný návod. V roce 2010 byla publikována poslední verze doporučených postupů (ERC Guidelines 2010).

Přes poměrně jasná kritéria existuje v praxi řada praktických problémů, různých názorů a odlišně prováděných postupů, které mohou snižovat účinnost KPR, a to nejen mezi laiky, ale i mezi profesionálními záchranáři (Aufderheide, 2004; Sanders, 2005; Abella, 2005; Wik, 2005).

### 1.2.1. Způsoby zajištění krevního oběhu

Problematika se odvíjí z teorie zevní masáže srdeční. Komprese hrudníku jako terapii srdeční zástavy navrhoval již Koenig v roce 1884. Kouwenhoven a kol. (Kouwenhoven, 1961) metodu zavedli znovu v roce 1960 a od té doby je metoda široce používaná jako standardní součást KPR. Přes dlouhou historii používání není vlastně dosud jasné, jakým způsobem je generován dopředný tok krve během srdeční zástavy a zevní srdeční masáže. Existují dvě základní představy: starší je teorie kardiální pumpy, mladší lze nazvat teorií nitrohruční pumpy. Prvá teorie předpokládá i během srdeční zástavy normální funkci srdečních chlopní a srdce, které je komprimováno mezi sternum a páteř. Kompresí srdce je vyvíjen tlak ženoucí krev z komor do plicní a systémové cirkulace, zatímco žilní návrat je dán pružností hrudníku, který se vrátí do normálního tvaru (recoiling) (Sigurdson, 2003). Novější je teorie nitrohruční pumpy, která přisuzuje srdci víceméně pasivní roli a předpokládá, že tok krve je udržován kompresí plicního řečiště a jeho vyprázdněním do systémové cirkulace.

V současnosti nevíme, které děje určují, jaký způsob převládne u konkrétního pacienta, a zdá se, že u člověka mohou nastat obě situace (srdeční pumpa a hrudní pumpa) v závislosti na době od zástavy oběhu, době do zahájení resuscitace a podle funkčního stavu

myokardu. V každém případě obě teorie kladou společně důraz na dostatečný negativní nitrohruční tlak během dekomprese, který vede k návratu krve do pravého srdce (a v menší míře i zpětně aortou do levé komory) (Sigurdsson, 2003).

Vzhledem k tomu, že oběh je uzavřený systém, vypuzovaný objem musí být nahrazen stejným objemem přitékajícím. Čím vyšší je návrat, tím vyšší je výdej do systémové cirkulace. Zavedení kardiopumpy do resuscitačního vybavení je jednou ze snah o zlepšení žilního návratu (Frascone, 2004).

Wik a kol. (Wik, 2005) měřili situaci v terénu a došli ke zjištění, že během resuscitace profesionálními záchranáři tvořila zevní masáž srdeční jen 52 % celkového času resuscitace. Abella a kol. (2005) se zabývali situací během resuscitace v nemocnici a zjistili, že zevní masáž srdeční byla poskytována jen po 75 % času věnovaného KPR.

Kern a kol. (2002) zjistili v pokusech na prasatech, že pokud byl dodržován realistický předpoklad celkem 16 sekund za minutu na provedení umělých vdechů (tj. při tenkrát platném doporučení poměru kompresí a umělých vdechů 15:2 je to 4x2 vdechy á 2 sekundy za minutu), přežití bez neurologického deficitu mělo 16 % pokusných zvířat ve srovnání s 80 % zvířat, která měla nepřerušované komprese hrudníku. Yu a kol. (2002) zjistili, že přežilo 100 % pokusných zvířat, která dostávala více jak 80 kompresí za minutu, zatímco přežilo jen 16 % těch, která měla méně jak 80 kompresí za minutu.

Důkazy o častém přerušování srdeční masáže vedly ke kladení velkého důrazu na dobře prováděnou a účinnou zevní masáž srdeční, zvýšení počtu kompresí v doporučeních 2005 a 2010 a dále k vývoji automatických přístrojů sloužících k provádění hrudních kompresí (Sunde 1997).

Převratnou změnou byl názor, aby pro laiky byly doporučovány pouze hrudní komprese bez dýchání z úst do úst (Hallström, 2000). Hlavním důvodem je jak jednodušší a lépe přijatelný postup u nepoučených laiků, tak i velká ztráta času, který byl věnován ventilaci (velmi často zcela neúčinné) na úkor provádění zevní masáže srdeční. Je však třeba zdůraznit, že toto doporučení platí pouze pro laiky a případně pro první dvě minuty rozšířené neodkladné resuscitace. Cílem je rychlé zahájení hrudních kompresí a dosažení alespoň malého srdečního výdeje, aby mohl být využit kyslík přítomný v krvi nacházející se mimo mikrocirkulaci. Krev má také možnost "pojmout" větší množství CO<sub>2</sub> z důvodu přítomnosti

hemoglobinu, krevních bílkovin a enzymu karboanhydrázy, a snížit acidifikaci tkání a vnitřního prostředí.

### **1.2.2. Způsoby zajištění ventilace během kardiopulmonální resuscitace**

Řada prací je věnována vlivu ventilace na účinnost KPR (Sigurdsson, 2003). Nejde jen o časový faktor, ale i o velikost nitrohručního tlaku, který je ovlivněn umělou ventilací prováděnou nejčastěji přerušovaným přetlakem.

Frekvence umělé ventilace během KPR a trvání každého vdechu hrají zřejmě velmi důležitou roli v účinnosti zevní masáže srdeční. Starší práce se zaměřovaly zejména na udržení vysoké saturace hemoglobinu kyslíkem a na udržení normokapnie. Přesto ani velké dechové objemy nebyly schopny udržet normální hodnoty pCO<sub>2</sub>. Novější studie sledují spíše vliv na udržení středního arteriálního tlaku, který je klíčový pro udržení perfuze myokardu a mozku, a jejich výsledky hovoří spíše proti používání velkých dechových objemů a frekvencí (Sigurdsson, 2003). Ventilace vysokou frekvencí však zhoršuje žilní návrat, což vede k sníženému tlaku v aortě a ke snížení koronárního perfuzního tlaku. Čím je ventilace rychlejší a čím vyšší tlaky jsou během ventilace generovány, tím je v průměru vyšší nitrohruční tlak. Zvýšený nitrohruční tlak zabraňuje dostatečnému plnění hrudní pumpy nebo srdce krví.

Podle některých studií může hyperventilace vést ke vzniku elektromechanické disociace u srdeční zástavy netraumatického původu (Aufderheide, 2004). Při stavech s nízkým srdečním výdejem je dodávka kyslíku (a eliminace oxidu uhličitého) funkcí nikoliv ventilace, ale perfúze. Zvýšení dodávky kyslíku do plic nevede ke zlepšení dodávky kyslíku do tkání, pokud se nezlepší oběh, a ten je naopak při zvýšení nitrohručního tlaku během inspira horší.

### **1.2.3. Poměr ventilace / komprese**

Poměr ventilace / komprese je v poslední doporučeních 30:2 (ERC Guidelines 2010).

Často diskutovanou otázkou je provádění asynchronní ventilace/komprese, kdy po provedení endotracheální intubace je umělá plicní ventilace prováděna automatickým

dýchacím přístrojem, nezávisle na hrudních kompresích. ERC Guidelines 2005 i 2010 tuto variantu uvádějí jako jednu z možných.

#### **1.2.4. Zásobení CNS okysličenou krví během kardiopulmonální resuscitace**

Konečně zbývá ještě poslední otázka, tj. nakolik je relevantní udržení adekvátních tlaků v systémovém oběhu pro funkce CNS a její ochranu. Publikací k tomuto tématu je málo. Jedna z nejzajímavějších je kazuistika pacienta (Imberti, 2003), u kterého došlo k iatrogení zástavě oběhu při pobytu na resuscitačním lůžku s kompletní monitorací včetně měření koncentrace kyslíku v mozkové tkáni (pbrO<sub>2</sub>). Do 2 minut po zástavě oběhu klesl pbrO<sub>2</sub> z 15 mmHg na nulu a nitrolební tlak z 35 na 15 mmHg. Zahájení KPR po 2 minutách po zástavě vedlo ke zvýšení všech sledovaných hodnot, přičemž pbrO<sub>2</sub> nezávisel na zvýšení PaO<sub>2</sub> při zahájení ventilace čistým kyslíkem, ale zlepšoval se zvýšením hodnoty mozkového perfúzního tlaku. Mozkový perfúzní tlak samotný byl funkcí středního arteriálního tlaku. Trend pbrO<sub>2</sub> se opožďoval asi o 1,7 min za hodnotami systémové cirkulace. Po obnovení spontánní srdeční akce po 12 minutách KPR se významně zvýšily hodnoty středního arteriálního tlaku, nitrolebního tlaku, mozkového perfúzního tlaku a pbrO<sub>2</sub> nad hodnoty před zástavou a po několika minutách se normalizovaly. Přesto, že jde o kazuistiku, dá se spekulovat, že potvrzuje předchozí experimentální práce o významnější úloze udržení perfúze oproti ventilaci.

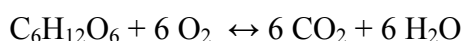
Newman a kol. (2004) sledovali účinnost KPR v terénu pomocí NIRS (Near-Infrared Absorption Spectroscopy). Přes různé variace dechové frekvence a koncentrace kyslíku ve vdechované směsi nezjistili v žádném případě měřitelné zvýšení saturace hemoglobinu kyslíkem ve frontálních lalocích. U 4 osob z 16 byla resuscitace úspěšná, jeden pacient se kompletně zotavil. Nedostatkem studie může být malá citlivost přístroje, který není schopen měřit koncentrace pod 15 %.

### 1.3. OXID UHLIČITÝ

V této části úvodu jsou shrnuty obecně známé skutečnosti týkající se energetického metabolismu organismu, který je provázen produkcí oxidu uhličitého (CO<sub>2</sub>). Převážně proto není odkazováno na původní práce a text je podložen údaji obsaženými např. v učebnici fyziologie (Ganong, 2005). Část o transportu CO<sub>2</sub> krví, čerpala z nedávného zpracování této problematiky (Lumb, 2010), na což je specificky odkázáno.

#### 1.3.1. Rovnice života

Kdybychom měli popsat chemii života na Zemi pouze jedinou rovnicí, pak by touto rovnicí bylo:



tedy spalování metabolických substrátů na oxid uhličitý a vodu.

*Živočišné organismy oxidují ("spalují") sacharidy, proteiny a tuky za produkce CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O a energie nezbytné pro životní pochody. Jedná se o složitý sled rovnic, které lze zjednodušit do výše uvedené jedné rovnice, která probíhá směrem:*

$$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{O}_2 \rightarrow 6 \text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O}.$$

*Fotosyntéza je jediný proces, při němž vzniká v přírodě kyslík. Za přítomnosti vody, chlorofylu a energie ze slunečního záření dochází k redukci oxidu uhličitého a jeho zabudování do organických látek (sacharidů). Složitý sled rovnic lze vyjádřit souhrnnou sumární rovnicí:*

$$6 \text{CO}_2 + 12 \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{O}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$$

#### 1.3.2. Aerobní a anaerobní metabolismus

Konečnými produkty trávení jsou především aminokyseliny, deriváty tuků a sacharidy, které živočišný organismus dále oxiduje a produkuje CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O a energii nezbytnou pro životní pochody. Množství energie, které by se uvolnilo spálením potravy mimo tělo, je stejně velké jako množství energie uvolněné katabolismem v lidském



organismu. Katabolismus je proces, při kterém neprobíhá oxidace jako jednorázový polovýbušný děj, ale jako komplexní postupný děj, při kterém se energie uvolňuje v malých použitelných množstvích .

*Intermediáty* (common metabolic pool) jsou štěpy s krátkým řetězcem, které vznikají při katabolismu hexos, aminokyselin a tuků. Intermediáty mohou být buď syntetizovány na sacharidy, proteiny a tuky, nebo mohou vstupovat do cyklu kyseliny citronové, což je poslední dráha katabolismu, v níž jsou rozloženy až na atomy vodíku a  $\text{CO}_2$  .

*Biologická oxidace* je reakce, při které reaguje sloučenina s  $\text{O}_2$ , či ztrácí vodík nebo elektron. Vodík je přenášen flavoprotein-cytochromovým systémem, který je tvořen řetězcem enzymů. Cytochromoxydáza je poslední enzym flavoprotein-cytochromového systému, který přenáší vodík na kyslík za vzniku vody.

*Přenos energie*. Energie uvolněná katabolismem není využita buňkami přímo, ale používá se jí k tvorbě vazeb mezi zbytky kyseliny fosforečné a některými organickými sloučeninami. Nejznámější vysokoenergetickou sloučeninou je adenosintrifosfát (ATP). Hydrolýzou ATP na adenosindifosfát (ADP) se uvolňuje energie pro takové děje jako je svalová kontrakce, aktivní transport iontů a jiných látek a syntéza mnoha chemických sloučenin.

*Oxidativní fosforylace* (aerobní fosforylace) je složitá série biochemických reakcí, ve kterých se energie uvolněná katabolismem používá k tvorbě vazeb mezi zbytky kyseliny fosforečné a některými organickými sloučeninami. Mitochondrie je jediné místo v organismu, kde oxidativní fosforylace probíhá. Pyruvát, tuky a ostatní redukované uhlíkaté řetězce poskytují vodík pro NAD (nikotinamidadenindinukleotid) a FAD (flavinadenindinukleotid) a ty putují podél flavoprotein-cytochromového řetězce k cytochromu  $\text{aa}_3$  . Uvolněná energie z NADH (dihydrónikotinamidadenindinukleotid) a FADH (dihydroflavinadenindinukleotid) je použita pro transport protonů vně mitochondrie a současně vzniká elektrochemický gradient.  $\text{H}^+$  se pohybují zpět do mitochondrie a usměřují ATP syntézu k produkci ATP z ADP a anorganických fosfátů (Balaban, 1990).

*Aerobní metabolismus* je děj, který probíhá za podmínek dostatečného přívodu kyslíku do tkání. Konečným produktem glykolýzy je pyruvát. Ten vstupuje do cyklu kyseliny citronové a je zde metabolizován tzv. terminálními oxidacemi na  $\text{CO}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$ .

*Anaerobní metabolismus.* Při nedostatku  $O_2$  pyruvát nevstupuje do citrátového cyklu, ale je redukován (za působení enzymu laktátdehydrogenázy) na laktát. Tento proces anaerobní glykolýzy je spojen s tvorbou podstatně menšího množství makroergních vazeb, ale nevyžaduje  $O_2$ .

*Produkce energie.* Při aerobní glykolýze je produkce 36 molekul ATP/mol glukózy. Při oxidaci 2 NADH, vzniklých při přeměně 2 molů fosfoglycerldehydu na fosfoglycerát, se vytváří 6 ATP na flavoprotein-cytochromového řetězci, dalších 6 ATP vzniká ze 2 NADH vzniklých při přeměně 2 molů pyruvátu na acetyl-CoA, a 24 ATP během dvou otáček cyklu kyseliny citronové.

Při anaerobní glykolýze je produkce 2 ATP. Pro přeměnu fosfoglycerldehydu na fosfoglycerát je zapotřebí přísunu  $NAD^+$ . Za anaerobních podmínek by tedy mělo zastavení glykolýzy nastat v okamžiku, kdy by byl veškerý dostupný  $NAD^+$  přeměněn na NADH. Pyruvát však může přijímat vodík z NADH za tvorby  $NAD^+$  a laktátu. Touto cestou mohou metabolismus glukózy a tvorba energie po určitou dobu pokračovat bez přísunu  $O_2$ . Když se přísun  $O_2$  obnoví, je laktát, který se akumuloval, přeměněn zpět na pyruvát, a NADH předá svůj vodík na flavoprotein-cytochromový řetězec.

### **1.3.3. Zevní respirace**

Zevní respiraci nazýváme mechanismus, kterým organismus přijímá  $O_2$  a vylučuje  $CO_2$  do okolního prostředí. Dýchací cesty lze rozdělit na dvě části: konduktivní oblast a oblast výměny plynů.

Mrtvý prostor je část respiračního systému, která je bez účinku pro výměnu plynů s plicní kapilární krví. Je třeba rozlišovat anatomický mrtvý prostor (objem respiračního systému mimo alveoly) a celkový (fyziologický) mrtvý prostor (objem vzduchu, kde nedochází k výměně plynů s krví). U zdravých jedinců jsou oba mrtvé prostory skoro stejné. V nemoci však dochází k situacím, kdy některé alveoly jsou ventilovány nedostatečně či nejsou ventilovány vůbec, nebo naopak jsou ventilovány nadměrně. Dále může dojít k poruše průtoku krve kapilárami v okolí alveolů (perfúzi) a proto nedojde k výměně plynů. Všechny výše uvedené stavy vedou k tomu, že v části plic nedochází k výměně plynů a stávají se tak částí mrtvého prostou.

Každý zdravý člověk v klidu dýchá 12 - 20 krát za minutu. Vdechuje a vydechuje cca 500 ml vzduchu v jednom dechu. Tento vzduch prochází konduktivní částí plic a v alveolech se míchá s alveolárním plynem a pak  $O_2$  prostou difúzí přechází do krve, zatímco  $CO_2$  opouští krev a přestupuje do alveolů. Tímto způsobem se do těla přivádí a spotřebuje za klidových podmínek cca 250 ml  $O_2$  a je vyloučeno cca 200 ml  $CO_2$  (při respiračním koeficientu 0,8). Při fyzické zátěži jsou toto množství mnohonásobně vyšší (až 10 krát).

Alveolární ventilace, tedy objem vzduchu, který za minutu přichází do alveolů, kde dochází k výměně plynů, je menší než plicní minutová ventilace. Složení alveolárního vzduchu je pozoruhodně konstantní a to nejen v klidu, ale v celé řadě dalších stavů a to navzdory tomu, že zde dochází ke kontinuálním změnám. Vdechnutý vzduch se mísí s alveolárním plynem, nahrazuje tak  $O_2$ , který přešel do krve, a ředí se  $CO_2$ , který do alveolů pronikl. Část této směsi je vydechnuta. Pak obsah  $O_2$  klesá a obsah  $CO_2$  stoupá, dokud nedojde k dalšímu vdechu. Při výdechu je nejdříve vydechován vzduch z mrtvého prostoru (cca 150 ml), potom směs vzduchu a alveolárního plynu a v posledních 10 ml je složení vydechovaného vzduchu shodné se složením alveolárního vzduchu.

#### **1.3.4. Transport $CO_2$ v těle**

Transport  $O_2$  do cílových tkání a následně  $CO_2$  do plic závisí na cirkulaci krve, schopnosti krve  $O_2$  a  $CO_2$  transportovat, kvalitě perfúze (mikrocirkulace) periferních tkání a plic, vlastnostech alveolo-kapilární membrány a na alveolární ventilaci.

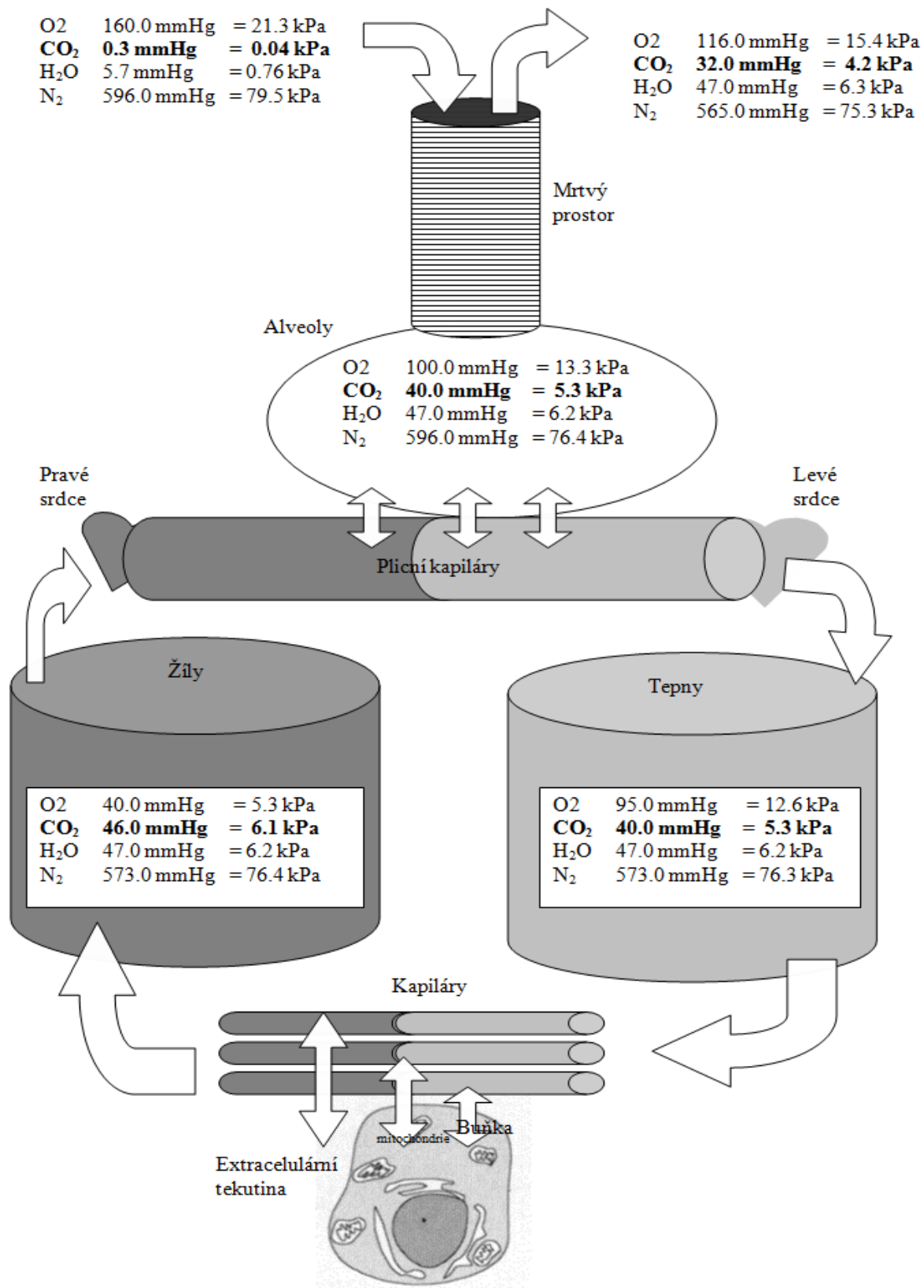
Plicní řečiště je jedinečné v tom, že jeho průtok krve je prakticky stejný jako průtok krve všemi ostatními orgány těla. Za fyziologických podmínek tedy protéká plicním řečištěm všechna krev vypuzená levou komorou až na dvě kvantitativně nevýznamné výjimky tzv. fyziologický zkrat: krev protékající koronárními tepnami a krev protékající bronchiálními a plicními kapilárami.

Poměr ventilace a perfúze, který v klidu souhrnně činí 0,8 (cca 4,2 l/min ventilace dělené 5,5 l/min průtoku krve), také významným způsobem ovlivňuje výměnu plynů. Za různých patologických stavů se tento poměr mění a podílí se na tzv. „patologickém zkratu“ a změnách ventilovaného „mrtvého prostoru“, což v konečném důsledku ovlivňuje hladiny  $O_2$  a  $CO_2$  v arteriální krvi.

V plicích  $O_2$  a  $CO_2$  difundují přes alveolo-kapilární membránu. Krev protéká plicní kapilárou po dobu asi 0,75 vteřiny. Zda během této doby nastane vyrovnání parciálních tlaků dýchacích plynů mezi alveolárním vzduchem a krví závisí na propustnosti alveolo-kapilární membrány (difúze) a na interakci dýchacích plynů se součástmi krve. Celková difúzní kapacita plic pro daný plyn je přímo úměrná velikosti alveolo-kapilární membrány, na které dochází k nepřímému kontaktu alveolárního vzduchu a krve, a nepřímo úměrná její tloušťce.

Oxid uhličitý, konečný produkt aerobního metabolismu, je produkován výhradně v mitochondriích, kde je jeho  $P_{CO_2}$  nejvyšší. Oxid uhličitý prochází pak skrze cytoplasmu a extracelulární tekutinu do krve na základě tlakového gradientu, tedy pasívně difuzí (Obr. 1). V krvi je obsažen ve třech chemických formách, přičemž dvě z nich závisí na přítomnosti erytrocytů, hemoglobinu a jejich enzymu karboanhydrázy. V plicní kapiláře je za normálních okolností  $P_{CO_2}$  vyšší než je v alveolárním plynu, proto za fyziologického stavu  $CO_2$  difunduje z krve do alveolárního plynu až do vyrovnání hodnot jeho parciálních tlaků na hodnoty, které odpovídají jeho tlaku v arteriální („arterializované“) krvi a v alveolárním vzduchu. Krev, která opouští alveoly, má pro praktické účely stejné  $P_{CO_2}$  jako alveolární plyn, a  $P_{CO_2}$  v arteriální krvi je obvykle velmi blízké „ideální“ hodnotě  $P_{CO_2}$  v alveolárním plynu (Lumb, 2010, str. 159).

Abnormální hodnoty  $P_{CO_2}$  v arteriální krvi, označované jako hyperkapnie nebo hypokapnie, jsou součástí některých patologických stavů a mají vliv především na hodnotu pH krve a parametry acido-bazické rovnováhy, ale i na periferní odpor mikrocirkulace, především v mozkové tkáni.



**Obrázek 1** Parciální tlaky plynů v různých částech respirační a oběhové soustavy. (Volně přepracováno dle Ganonga, 2005)

### 1.3.4.1. Transport CO<sub>2</sub> krví

Základem pro pochopení problémů souvisejících s P<sub>CO2</sub> jsou mechanismy, jakými je CO<sub>2</sub> transportován krví (Geers, 2000).

#### Fyzikálně rozpuštěný CO<sub>2</sub>

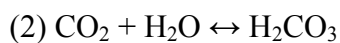
Oxid uhličitý je nepříliš rozpustný ve vodě. V souladu s Henryho zákonem o rozpustnosti:

$$(1) P_{CO_2} \times \text{koeficient rozpustnosti} = CO_2 \text{ koncentrace v roztoku}$$

Koeficient rozpustnosti CO<sub>2</sub> ( $\alpha$ ) je vyjádřen v jednotkách mmol.l<sup>-1</sup> kPa<sup>-1</sup> (nebo mmol.l<sup>-1</sup> mmHg<sup>-1</sup>). Hodnota závisí zejména na teplotě (Lumb, 2010, str. 161).

#### CO<sub>2</sub> jako kyselina uhličitá

V roztoku oxid uhličitý hydratuje na kyselinu uhličitou.



Rovnováha této reakce je za fyziologických podmínek posunuta směrem doleva. Publikované práce ukazují rozdílný názor na hodnotu rovnovážné konstanty, ale zdá se, že méně než 1 % molekul oxidu uhličitého je ve formě kyseliny uhličité. Existuje velmi zavádějící představa (konvence) lékařů, dle které jsou obě formy oxidu uhličitého rovnice (2) někdy chápány jako kyselina uhličitá. Proto pojem H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> může v některých situacích znamenat celkovou koncentraci rozpuštěného CO<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Abychom předešli omylům, je proto výhodnější užívat  $\alpha P_{CO_2}$  v rovnici (7) níže. Není třeba toho využívat v rovnicích (4) a (5), kde má H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> svůj správný význam (Lumb, 2010, str. 161).

*Karboanhydráza (karbonátdehydratáza, CA)*. Reakce oxidu uhličitého s vodou dle rovnice (2) je neionogenní a pomalá, potřebuje časový interval trvající minuty pro dosažení rovnováhy. To by bylo příliš pomalé pro čas, který je k dispozici pro výměnu plynů mezi plicními a systémovými kapilárami, pokud by reakce nebyla katalyzována enzymem karboanhydrázou a to oběma směry.

CA je enzym ze skupiny lyáz katalyzující reverzibilní přeměnu  $\text{CO}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$  na  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Kromě role CA v respiračním transportu  $\text{CO}_2$  hraje CA klíčovou roli v mnohých tkáních, například v generování hydrogenového a bikarbonátového iontu v sekrečních orgánech včetně střeva a ledvin, a v intracelulárním transportu  $\text{CO}_2$  v kosterních svalech i svalu srdečním. U savců je v současné době identifikováno 16 isoenzymů CA, ze kterých dva se podílejí na transportu  $\text{CO}_2$  (Lumb, 2010, str.161).

**CA enzym.** Obecně je CA enzym s nízkou molekulární hmotností, obsahující Zn. Zinkový atom nejdříve hydrolyzuje vodu na aktivní látku  $\text{Zn-OH}^-$ , zatímco sousední histidinový zbytek reaguje jako protonová „kyvadlová doprava“ (proton shuttle) odstraňující  $\text{H}^+$  z „metal-ion centre“ a přenášející jej na některou puřovací molekulu, která je nejbližší enzymu.  $\text{CO}_2$  se potom slučuje s  $\text{Zn-OH}^-$  a vytvořená molekula  $\text{HCO}_3^-$  rychle disociuje z atomu zinku. Maximální rychlost katalýzy je determinována puřovací schopností látek v sousedství enzymu pro  $\text{H}^+$  iont, protože rychlost enzymu je tak rychlá, že kinetika je nejvíce determinována právě schopností okolních puřů odstranit/dodat ionty  $\text{H}^+$  z/do enzymu (Chegwidden, 2000; Esbauch, 2006).

Erytrocyty obsahují velké množství CA II izoenzymu, zatímco CA IV je isoenzym vázaný na buněčné membrány v pulmonálních artériích. CA je inhibována velkým počtem sloučenin včetně některých léků jako jsou thiazidová diuretika a četnými heterocyklickými sulfonamidy, ze kterých je nejdůležitější acetazolamid.

**Acetazolamid.** Acetazolamid je nespecifický pro různé isoenzymy CA a proto inhibuje CA ve všech orgánech a to v dávce 5-20 mg/kg a nemá další důležitý farmakologický efekt. Acetazolamid byl hojně užíván při studiích CA a byla odhalena překvapující skutečnost, že CA není podmínkou k životu (Lumb, 2010, str.161).

### **$\text{CO}_2$ ve formě bikarbonátového iontu**

Největší část  $\text{CO}_2$  je ve formě bikarbonátového iontu ( $\text{HCO}_3^-$ ), který je vytvářen ionizací kyseliny uhličitě:



Ke druhé disociaci dochází pouze za podmínek vysokého pH (kolem 9) a není to faktor podílející se na transportu  $\text{CO}_2$  krví. První disociace je však největšího významu za

fyziologických podmínek.  $pK'_1$  je přibližně 6,1 a kyselina uhličitá je cca v 96 % za fyziologických podmínek disociována. V souladu se zákony chemické reakce:

$$(4) \quad \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = K'_1$$

kde  $K'_1$  je rovnovážná konstanta pro první disociaci.

Přeuspořádáním rovnice (4) dostaneme rovnici následující:

$$(5) \quad [H^+] = K'_1 \frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$$

na levé straně je koncentrace  $H^+$  a tato rovnice je nelogaritmicnou formou Henderson-Hasselbalchovy rovnice (Henderson, 1909).

Koncentrace kyseliny uhličitě nemůže být přímo stanovena. Rovnice (5) však může být modifikována nahrazením tohoto pojmu totální koncentrací rozpuštěného  $CO_2$  a  $H_2CO_3$ , nejčastěji označovaného jako  $\alpha P_{CO_2}$  – jak je vidět níže. Rovnice tak získá novou formu:

$$(6) \quad [H^+] = K'_1 \frac{\alpha P_{CO_2}}{[HCO_3^-]}$$

Nová konstanta  $K'$  je očividně první disociační konstantou a zahrnuje faktor, který dovoluje kyselinu uhličitou substituovat celkovou koncentrací rozpuštěného  $CO_2$ .

Rovnice je nyní ve formě, která dovoluje analýzu vztahů mezi koncentrací  $H^+$  v plasmě,  $\alpha P_{CO_2}$  a koncentrací bikarbonátu, kdy všechny proměnné mohou být měřeny. Hodnota  $K'$  nemůže být teoreticky odvozena a byla proto určena experimentálně současným měřením tří proměnných. Za normálních fyziologických podmínek, kdy je  $[H^+]$  v nmol/l,  $P_{CO_2}$  je vyjádřen v kPa a  $[HCO_3^-]$  v mmol/l, je hodnota kombinovaného parametru kolem 180. V případě, že je použito mmHg je hodnota 24.

Užívání pH stupnice má, v porovnání s  $[H^+]$  v nmol/l, určité výhody, proto byl Hesselbachem v roce 1916 použit logaritmus do rovnice (6) s následujícím výsledkem (Hasselbalch, 1916):



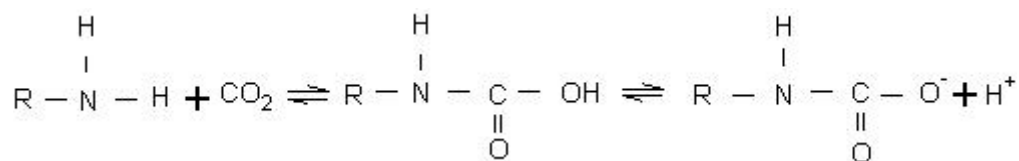
$$(7) \quad pH = pK' + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha P_{CO_2}} = pK' + \log \frac{[CO_2] - \alpha P_{CO_2}}{\alpha P_{CO_2}}$$

kde  $pK'$  má experimentálně stanovenou hodnotu 6,1, která se mění v závislosti na teplotě a pH. Dále „ $[CO_2]$ “ udává celkovou koncentraci oxidu uhličitého a to ve všech formách (rozpuštěný  $CO_2$ ,  $H_2CO_3$ , a bikarbonát) v plazmě, tedy ne v plné krvi.

### Karbamino transport

Protože rozpustnost  $CO_2$  ve vodném prostředí je asi 20x vyšší než  $O_2$ , je při stejných parciálních tlacích v krvi rozpuštěno podstatně více  $CO_2$  než  $O_2$ . Přítomnost karboanhydrázy způsobuje, že  $CO_2$ , který difunduje do červených krvinek, rychle hydratuje na  $H_2CO_3$ .  $H_2CO_3$  pak disociuje na  $H^+$  a  $HCO_3^-$ .  $H^+$  je primárně pufováno hemoglobinem, zatímco  $HCO_3^-$  vstupuje do plasmy. Protože deoxygenovaný hemoglobin váže více  $H^+$  než oxyhemoglobin, pokles saturace hemoglobinu kyslíkem při cestě kapilárou zvyšuje jeho nárazníkovou kapacitu. Část  $CO_2$  v červených krvinkách reaguje s aminoskupinami bílkovin (zejména hemoglobinu) a vznikají karbaminosloučeniny (Lumb, 2010, str. 162). Protože deoxygenovaný hemoglobin tvoří karbamonosloučeniny snáze než  $HbO_2$ , je transport  $CO_2$  ve venózní krvi usnadňován. Asi 11%  $CO_2$  přidaného do krve systémových kapilár je transportováno do plic jako karbamino- $CO_2$  sloučeniny.

Aminoskupiny ve formě  $R-NH_2$  mají schopnost slučovat se přímo s  $CO_2$  na karbamino sloučeniny. Při pH, které je v těle, potom karbamino kyselina téměř kompletně disociuje.



Potenciál pro „karbamino“ přepravu je omezen na jednu konečnou amino-skupinu na každém proteinovém řetězci, protože amino-skupiny proteinů, které jsou zapojeny v peptidických vazbách, nemohou s  $CO_2$  reagovat. Vzhledem k tomu, že jak  $H^+$ , tak i  $CO_2$

soutěží o reakci s nenabitými amino-skupinami, schopnost reakce s CO<sub>2</sub> je významně závislá na pH (Lumb, 2010, str. 162).

*Karbamino transport v plazmě.* CO<sub>2</sub> reaguje také s plazmatickými proteiny za tvorby karbamino sloučenin, avšak jen v malém měřítku. V plazmě je též hydratováno malé množství CO<sub>2</sub> na H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ale pro nepřítomnost karboanhydrázy je tato reakce pomalá.

*Karbamino transport a hemoglobin.* CO<sub>2</sub> je transportován hemoglobinem a redukovaný hemoglobin je až 3,5 krát efektivnější než oxyhemoglobin. To je základem „Haldane“ efektu (viz níže). CO<sub>2</sub> se váže na α amino skupiny na konci obou α řetězců a β řetězců hemoglobinu. Dřívější studie „CO<sub>2</sub> –hemoglobin“ reakcí, užívající roztoky volného hemoglobinu, přeceňovaly množství karbamino vazeb s hemoglobinem. Jak ukázaly pozdější práce, 2,3-difosfoglycerát (2,3-DPG) je v podmínkách in vivo, tj. v erytrocytech, antagonistou vazby CO<sub>2</sub> s hemoglobinem. Tento antagonismus vychází z přímé kompetice mezi CO<sub>2</sub> a 2,3-DPG o konečnou vazbu valinu na β -řetězci hemoglobinu - efekt, který není pozorován na α -řetězci (Lumb, 2010, str. 162).

*Haldanův efekt* popisuje transport CO<sub>2</sub> okysličenou a neokysličenou krví za konstantního P<sub>CO2</sub> (Christiansen, 1914). Karbamino-transport byl demonstrován mnohem později (Ferguson, 1934). Vytváření karbamino sloučenin nevyžaduje, aby byl rozpuštěný CO<sub>2</sub> hydratován, a proto je nezávislé na karboanhydráze. Reakce je velmi rychlá a může mít zvláštní význam u jedinců, kteří obdrželi inhibitory karboanhydrázy.

**Pufrovací efekt proteinů v transportu CO<sub>2</sub>.** Amino- a karboxy- skupiny, zapojené do peptidových vazeb, nemají pufrovací schopnost pro H<sup>+</sup> iont, protože jejich hodnota pK je posunuta daleko od fyziologického rozmezí pH. Imidazolové skupiny vytvářejí největší část významné pufrovací kapacity hemoglobinu,

Další významný nárazníkový systém souvisí s disociací imidazolové skupiny histidinového zbytku v hemoglobinu. Molekula hemoglobinu obsahuje 38 histidinových zbytků a vzhledem ke skutečnosti, že hemoglobin je v krvi obsažen ve velkém množství, má nárazníkovou kapacitu 6 krát větší než plazmatické bílkoviny. Navíc působení hemoglobinu má zvláštní charakter. Imidazolové skupiny deoxyhemoglobinu (Hb) totiž disociují méně než imidazolové skupiny oxyhemoglobinu (HbO<sub>2</sub>). Tedy Hb je slabší kyselinou, tedy lepším pufrem než HbO<sub>2</sub>.

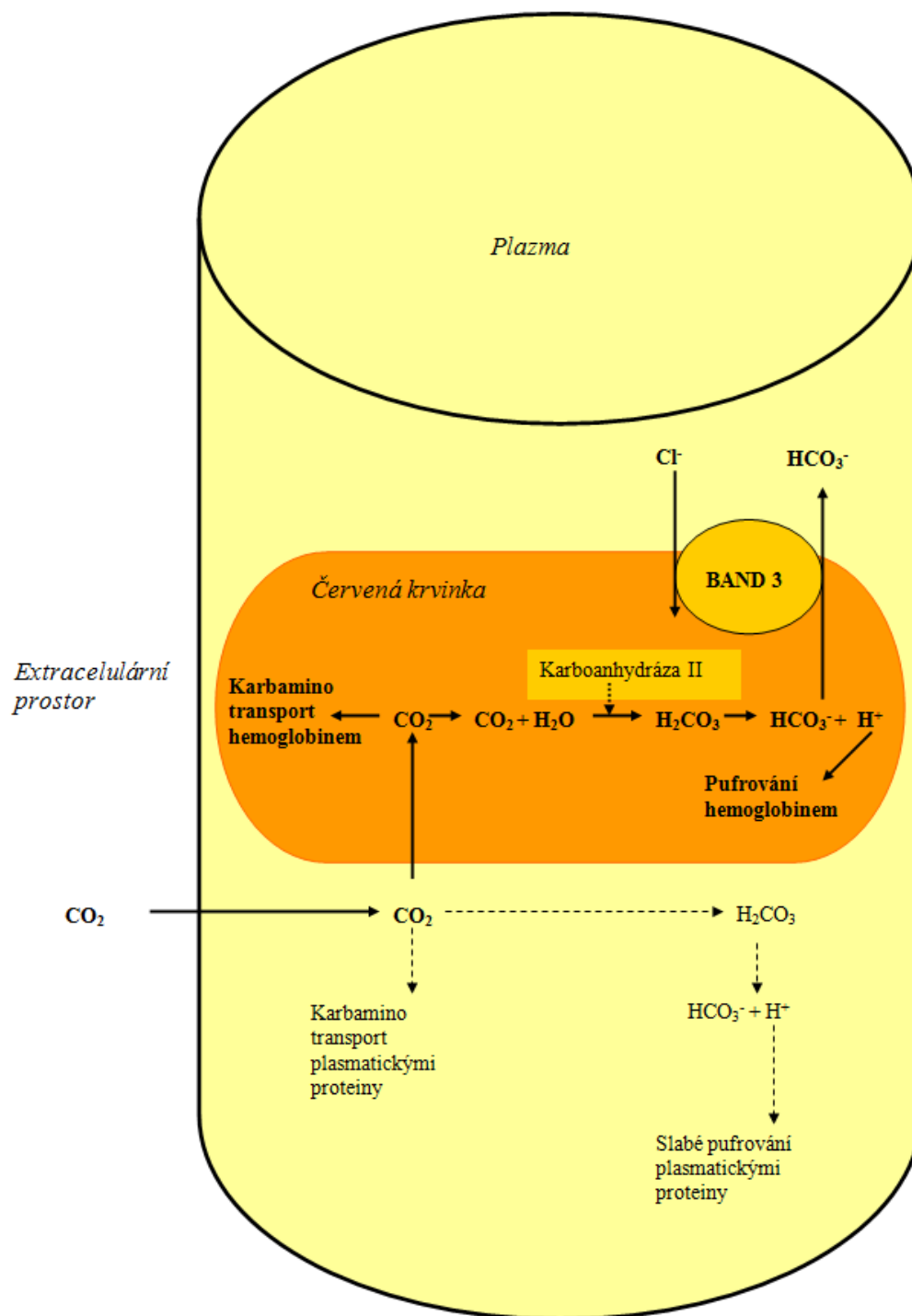
Čtyři hemové skupiny hemoglobinu jsou připevněny ke korespondujícím čtyřem aminokyselinovým řetězcům na jednom histidinovém zbytku každého řetězce a disociační konstanta imidazolových skupin těchto čtyřech histidinových zbytků je významně ovlivněna stavem oxygenace hemu. Redukce způsobí, že korespondující imidazolové skupiny se stanou více zásaditými. Obrácená věta je také pravdivá: kyselá forma imidazolové skupiny histidinu pevnost vazby kyslíku oslabuje. Reakce, tohoto velmi významného fyziologického vlivu, a oba efekty byly pozorovány o mnoho desetiletí dříve než byl jejich mechanismus vysvětlen.

1. Redukce hemoglobinu způsobuje, že se stává zásaditějším. To způsobuje vzestup transportu  $\text{CO}_2$  ve formě bikarbonátu, protože jsou vodíkové ionty přemístěny, což umožňuje vzestup disociace kyseliny uhličité (první disociace rovnice 3). Toto zodpovídá za část Haldaneho efektu, jiná a významnější část je způsobena zvýšením karb-amono transportu (viz níže).
2. Změna histidinu na zásaditou formu způsobí vzestup afinity korespondujících skupin hemu ke kyslíku. To je uvedeno v části o Bohrově efektu (snížení afinity hemoglobinu k  $\text{O}_2$  při poklesu pH).

Úplná deoxygenace hemoglobinu v krvi by způsobila vzestup pH až o 0.03, pokud by bylo udržováno  $P_{\text{CO}_2}$  konstantní na hodnotě 5.3 kPa (40 mmHg), což velmi zhruba koresponduje s 3 mmol bazí na litr krve. Normální stupeň desaturace v případě změny z arteriální na venózní krev je 25% a odpovídá vzestupu pH o 0.007, pokud by bylo udržováno  $P_{\text{CO}_2}$  konstantní. Ve skutečnosti  $P_{\text{CO}_2}$  stoupne přibližně o 0.8 kPa (6 mmHg), což způsobí pokles pH o 0.04, pokud saturace kyslíku bude udržována na stejné hodnotě. Kombinace vzestupu  $P_{\text{CO}_2}$  o přibližně 0.8 kPa a poklesu saturace kyslíku o 25% tedy způsobí pokles pH o 0.033 (Lumb, 2010, str. 164).

### **Distribuce $\text{CO}_2$ v krvi**

Ačkoli množství  $\text{CO}_2$  transportovaného jako rozpuštěný je malé, většina  $\text{CO}_2$  vstupuje do cév a vystupuje z cév jako  $\text{CO}_2$  (Obr. 2).



**Obrázek 2**  $\text{CO}_2$  do vstupuje do krve v molekulární formě. Uvnitř plasmy je karbamino transport plazmatickými proteiny pouze zanedbatelný a pomalá hydratace na  $\text{H}_2\text{CO}_3$  je způsobená absencí karboanhydrázy. Větší část  $\text{CO}_2$  difunduje do červených krvinek, kde jsou podmínky pro karbamino transport (hemoglobinem) více příznivé. Navíc rychlejší tvorba  $\text{H}_2\text{CO}_3$  je usnadňována karboanhydrázou, odstranění vodíkových iontů pufrováním hemoglobinem a odstranění bikarbonátů z červených krvinek (RBC) výměnou za chloridy pomocí BAND 3 proteinu (Hamurgerova výměna). Přepřacováno dle Lumb, 2010, str. 164.

Uvnitř plazmy je pouze málo chemických sloučenin  $\text{CO}_2$ , a to ze tří důvodů: 1) v plazmě není karboanhydráza a proto je  $\text{H}_2\text{CO}_3$  tvořena velmi pomalu 2) plazma má velmi malou pufrovací sílu na podporu disociace  $\text{H}_2\text{CO}_3$  3) tvorba karbamino sloučenin plasmatickými proteiny není významná a navíc musí být stejná pro arteriální a venózní krev (Lumb, 2010, str. 164).

$\text{CO}_2$  může volně difundovat do červených krvinek, kde jsou otevřeny dvě možnosti. První cesta: vzestup nitrobuněčného  $P_{\text{CO}_2}$  bude zvyšovat karbamino transport  $\text{CO}_2$  hemoglobinem, efekt významně zesílený poklesem saturace kyslíku, ke kterému pravděpodobně dojde téměř ve stejném okamžiku. Druhá cesta: hydratace a disociace  $\text{CO}_2$  za vytvoření  $\text{H}^+$  a iontu  $\text{HCO}_3^-$ , která je usnadňována přítomností karboanhydrázy v červených krvinkách. Nicméně akumulace intracelulárního  $\text{H}^+$  a  $\text{HCO}_3^-$  iontů rychle rovnováhu této reakce nakloní proti další disociaci  $\text{H}_2\text{CO}_3$  dvěma mechanismy (pufrováním hemoglobinem a Hambudgerovou výměnou (Lumb, 2010, str. 165).

*Pufrování hemoglobinem.* Produkované  $\text{H}^+$  ionty jsou rychle pufrovány imidazolovými skupinami na histidinových zbytcích hemoglobinu, jak bylo popsáno výše.

*Hamburgerova výměna.* Hydratace  $\text{CO}_2$  a pufrování  $\text{H}^+$  iontu způsobuje vznik nemalého množství bikarbonátových iontů uvnitř červených krvinek. Tento nadbytek  $\text{HCO}_3^-$  je aktivně transportován z buněk do plazmy výměnou za ionty  $\text{Cl}^-$ , aby se udržela elektroneutralita na druhé straně membrány červených krvinek. Tato výměna iontů byla poprvé předpokládána Hamburgerem v roce 1918 (Hamburger, 1918), který tenkrát věřil, že se jedná o pasivní proces. Nyní je známo, že je usnadňována komplexem na membránu vázaných proteinů, které byly obsáhle studovány a pojmenovány „Band 3“ vzhledem k jejich pozici na gelu desky elektroforézy (Jay, 1996; Tanner, 2002; Zhang, 2000). „Band 3“ vyměňuje  $\text{HCO}_3^-$  a  $\text{Cl}^-$  ionty pomocí „ping-pong-ového“ mechanismu, ve kterém se jeden iont přesune vně erytrocytu a to dříve než se druhý iont přesune směrem dovnitř, na rozdíl od většiny ostatních pump, kde se současně vyměňují oba ionty. „Band 3“ proteiny jsou také ve velmi úzkém vztahu s ostatními proteiny erytrocytů (Tanner, 2002; Zhang, 2000) Geneticky pozměněný „Band 3“ způsobuje u lidí hereditární sferocytózu (Williamson, 2008; Perrota 2008).

V plicních kapilárách, kde se  $P_{CO_2}$  sníží, probíhají popsané děje obráceně a  $CO_2$  uvolněný z červených krvinek difunduje do alveolů a je vylučován alveolární a plicní ventilací.

*Disociační křivka  $CO_2$ .* Po desetiletí byl věnován velký zájem křivkám, které mají vztah k následujícím veličinám: 1) koncentraci bikarbonátu v plazmě 2)  $P_{CO_2}$  3) pH. Tyto tři veličiny jsou dány do vzájemného vztahu v Hendersonově-Haselbalchově rovnici (rovnice 7), a proto třetí proměnná může být odvozená z ostatních dvou. Je však třeba mít na paměti, že in vivo jsou za normálních okolností změny pH větší než změny v pacientově krvi in vitro při sledování stejných změn  $P_{CO_2}$ , protože in vivo je pacientova krev v kontinuální výměně s extracelulární tekutinou, která má velmi nízkou pufrovací kapacitu, a také s intracelulární tekutinou (mající vysokou pufrovací kapacitu) (Lumb, 2010, str. 166).

*Faktory ovlivňující tenzi  $CO_2$  v ustáleném stavu.* Společně s ostatními metabolity hladina  $CO_2$  v tělních tekutinách závisí na rovnováze mezi produkcí a eliminací. Je zde kontinuální gradient  $P_{CO_2}$  z mitochondrie až do vydechovaného vzduchu. Hladina  $P_{CO_2}$  není ve všech buňkách identická, ale je nejnižší ve tkáních s nejnižší metabolickou aktivitou a nejvyšší perfúzí (např. kůže) a nejvyšší ve tkáních s nejvyšší metabolickou aktivitou relativně k jejich perfúzi (např. myokard). Proto  $P_{CO_2}$  venózní krve je značně rozdílné mezi jednotlivými tkáněmi (Lumb, 2010, str. 165).

V pulmonálních artériích  $CO_2$  přechází do alveolárního plynu a to způsobuje, že alveolární  $P_{CO_2}$  strmě stoupá v průběhu expíria. V průběhu inspíria vdechovaný plyn (vzduch) ředí alveolární plyn a  $P_{CO_2}$  klesá přibližně na 0.4 kPa, což způsobuje pilovitou křivku, pokud jsou změny  $P_{CO_2}$  zakresleny v čase (Lumb, 2010, str. 165).

Krev opouštějící pulmonální artérie má  $P_{CO_2}$  velmi blízké hodnotám, které se vyskytují v alveolárním vzduchu, proto změny hladin  $P_{CO_2}$  v čase, v závislosti na dechovém cyklu, jsou v ní stejné jako změny v alveolárním plynu. Tato oscilace arteriálního  $P_{CO_2}$  v souladu s dechovou frekvencí může být zapojena do řízení plicní ventilace, a to zejména v průběhu cvičení nebo ve vysokých nadmořských výškách (Collier 2008). V plicích jsou dále regionální rozdíly poměru ventilace/perfúze, což se též odráží na hladinách  $P_{CO_2}$  v odtékající krvi. Smíšené arteriální  $P_{CO_2}$  je tedy výsledkem původně různorodých hodnot  $P_{CO_2}$  v krvi opouštějících plíce a jsou průměrem cyklických změn (Lumb, 2010, str. 165).

### 1.3.4.2. Faktory ovlivňující alveolární $P_{CO_2}$ a vztah mezi alveolárním a arteriálním $P_{CO_2}$

#### Alveolární $P_{CO_2}$ $P_{ACO_2}$

$CO_2$  je konstantně přidáván do alveolárního plynu z krve pulmonálních arterií a je odtud odstraňován alveolární ventilací. Z toho vyplývá, že

$$\text{Alveolární } CO_2 \text{ koncentrace} = \frac{CO_2 \text{ výdej}}{\text{alveolární ventilace}}$$

při pomnutí vdechnutého množství  $CO_2$ . Tento jednoduchý vztah je základem pro predikci alveolární koncentrace všech plynů, které vstupují a opouštějí tělo. Pokud zahrneme vdechovanou koncentraci určitého plynu, může být v případě  $CO_2$  zapsána následující rovnicí:

$$\text{Alveolární } P_{CO_2} = \text{barometrický tlak} \left( \text{průměrná vdechovaná koncentrace } CO_2 + \frac{CO_2 \text{ výdej}}{\text{alveolární ventilace}} \right)$$

Tato rovnice zahrnuje všechny podstatné faktory, které ovlivňují  $P_{CO_2}$  v alveolech.

*Barometrický tlak* není faktor velmi významného vlivu ve stanovení alveolárního  $P_{CO_2}$  a je nepravděpodobné, že by normální změny barometrického tlaku na hladině moře ovlivňovaly  $P_{CO_2}$  o více než 0.3 kPa (2mmHg).

Efekt vdechovaného  $CO_2$  na alveolární  $P_{CO_2}$  je doplňkový (součtový). Například, pokud pacient vdechuje plyn obsahující 4.2%  $CO_2$  ( $P_{CO_2} = 4.0$  kPa nebo 30 mmHg), alveolární  $P_{CO_2}$  stoupne 4.0 kPa nad hranici, která by tam byla, kdyby nebyl ve vdechovaném vzduchu  $CO_2$  a ostatní faktory, počítaje v to i ventilaci, by zůstaly stejné.

*Výdej  $CO_2$ .*  $CO_2$  výdej a nikoli jeho aktuální produkce, přímo ovlivňuje alveolární  $P_{CO_2}$ . Výdej se rovná produkci za ustáleného stavu, ale může být velmi odlišný ve stavu neustáleném. V průběhu akutní hypoventilace se značné množství metabolismem vyprodukovaného  $CO_2$  hromadí v tělních zásobárnách, takže výdej může dočasně významně klesnout, a to až do té doby, kdy alveolární koncentrace  $CO_2$  stoupne na novou hodnotu. Naopak, akutně vzniklá hyperventilace může způsobit přechodný vzestup výdeje  $CO_2$ . Náhlý

pokles srdečního výdeje sníží výdej  $\text{CO}_2$  až do doby, než koncentrace  $\text{CO}_2$  ve smíšené venózní krvi stoupne. Neustálený stav, který je významný z hlediska zaměření této dizertační práce, je probírán detailněji dále.

*Alveolární ventilace.* Pro uváděné účely znamená součin dechové frekvence a difference mezi dechovým objemem a fyziologickým mrtvým prostorem. Ten může být měněn ve velmi širokých mezích a je to důležitý faktor mající vliv na alveolární  $\text{P}_{\text{CO}_2}$ .

*Efekt inertních plynů.* Nezávisle na faktorech zmíněných výše, alveolární koncentrace může být dočasně ovlivněna „čistým přenosem“ rozpustných inertních plynů přes alveolo-kapilární membránu. Rychlý příjem inertních plynů zvyšuje koncentraci (a parciální tlak)  $\text{CO}_2$  (a  $\text{O}_2$ ) v alveolárním vzduchu. To může nastat například na počátku anestézie, kdy velké množství  $\text{N}_2\text{O}$  prostupuje z alveolů do tělních zásobáren a značně menší množství dusíku prostupuje z těla do alveolárního plynu. Opak nastane v průběhu eliminace inertních plynů a výsledkem je přechodný pokles alveolárního  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  a  $\text{P}_{\text{O}_2}$  (Lumb, 2010, str. 167).

### **End-expirační $\text{P}_{\text{CO}_2}$ ( $\text{P}_{\text{ETCO}_2}$ )**

U zdravého člověka má plyn vydechovaný na konci expíria („end-expirační“ nebo „end-tidal“) při spontánní ventilaci téměř stejné složení jako alveolární plyn. Pokud však značná část plic je ventilována, ale není perfundována, bude přispívat značným množstvím plyn bez- $\text{CO}_2$  z alveolárního mrtvého prostoru do end-expiračního plynu. End-expirační  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  bude, v takovém případě, značně nižší než  $\text{P}_{\text{CO}_2}$ , které bude pocházet z alveolů, které jsou perfundovány. Plyn ale nemůže být testován selektivně z perfundovaných alveolů. Nicméně, protože arteriální hodnoty  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  jsou obvykle velmi blízké  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  ventilovaných alveolů, je možné porovnat arteriální a end-expirační  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  pro prokázání existence významného množství neperfundovaných alveolů. Studie během anestézie například ukázaly, že gradient mezi arteriálním / end-tidal  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  je od 0,7 do 1,3 kPa (5-10 mmHg) (Tavernier, 1997, Nunn, 1960).

### **Gradient alveolárního /arteriálního $\text{P}_{\text{CO}_2}$**

Arteriální  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  může být o trochu vyšší než alveolární  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  z důvodů zkratu nebo rozložení poměru ventilace/perfúze. Bylo ukázáno, že zkrat 10 % způsobí změnu alveolárního/arteriálního gradientu pouze 0,1 kPa (0,7 mmHg). Protože normální stupeň rozložení poměru ventilace/perfúze způsobuje gradient stejného řádu, nemá význam pro  $\text{CO}_2$



(na rozdíl od kyslíku) a je stanovena konvence, dle které arteriální a „ideální“ alveolární  $P_{CO_2}$  jsou považovány za identické. Výjimečně je tento gradient významný pouze u závažných poruch, například je-li zkrat větší než 30 %. Lze odhadnout, že gradient  $pCO_2$  v takovém případě bude pravděpodobně větší než 0,3 kPa (2 mmHg) (Lumb, 2010, str. 169).

### **Arteriální $P_{CO_2}$**

Normální arteriální  $P_{CO_2}$ , uváděné různými autory, udávají průměrnou hodnotu 5,1 kPa (38,3 mmHg) s 95% intervalem spolehlivosti  $\pm 1,0$  kPa (7,5 mmHg). To znamená, že 5 % normálních jedinců bude umístěno mimo tyto limity a je proto vhodnější raději používat referenční rozmezí než normální rozmezí. Nejsou doklady o tom, že by  $P_{CO_2}$  bylo u zdravých jedinců ovlivněno věkem (Lumb, 2010, str. 170).

#### **1.3.4.3. Zásobárny $CO_2$ a neustálený stav**

Množství  $CO_2$  a bikarbonátových iontů v těle je značné a je až 100 krát větší než objem (zásoba) kyslíku. To způsobuje, že pokud je plicní (alveolární) ventilace v nesouladu s metabolickou aktivitou tkání, hladiny  $CO_2$  ( $P_{CO_2}$ ) se mění pomalu a nová rovnováha je dosažena po přibližně 20-30 minutách. V protikladu, odpovídající změny hladin kyslíku ( $P_{O_2}$ ) jsou velmi rychlé.

Pro zjednodušení si lze představit, že metabolická produkce  $CO_2$  je reprezentována třemi zdroji (kompartmenty). Rychlý kompartment reprezentuje cirkulující krev, mozek, ledviny a další dobře perfundované tkáně. Střední kompartment reprezentuje kosterní svaly (v klidu) a ostatní tkáně se středním krevním průtokem. Pomalý kompartment zahrnuje kosti, tuk a ostatní tkáně s rozsáhlou (objemnou) kapacitou pro  $CO_2$ . Každý kompartment má svou vlastní časovou konstantu pro výměnu  $CO_2$ . Dlouhá časová konstanta středního a pomalého kompartmentu pufruje změny kompartmentu rychlého (Lumb, 2010, str. 170).

Vlivem hyperventilace dochází k rychlému poklesu ve všech třech kompartmentech, přičemž objem  $CO_2$  v rychlém kompartmentu klesá nejrychleji. Rychlost poklesu  $P_{CO_2}$  závisí primárně na alveolární ventilaci a kapacitě zásobáren.

Vliv hypoventilace je zásadně odlišný. Rychlost vzestupu  $P_{CO_2}$  je v tomto případě limitována metabolickou produkcí  $CO_2$ , která je jediným faktorem přímo zvyšujícím množství

CO<sub>2</sub> v tělesných kompartmentech. Proto časový průběh vzestupu P<sub>CO<sub>2</sub></sub>, následující snížení ventilace, není zrcadlovým obrazem časového průběhu poklesu P<sub>CO<sub>2</sub></sub> při zvýšení ventilace. Rychlost vzestupu je značně pomalejší než rychlost sestupu, což je příznivý faktor pro přežití v situaci asfyxie (Lumb, 2010, str. 170).

V případě, když veškerý metabolismem vyprodukovaný CO<sub>2</sub> se hromadí v těle (jeho vyloučení je možné jen cestou alveolární ventilace), zvyšuje se arteriální P<sub>CO<sub>2</sub></sub> asi o 0,4 – 0,8 kPa/min (3-6 mmHg/min). Je to výslednice rychlosti produkce CO<sub>2</sub> a kapacity tělních zásobáren CO<sub>2</sub>. Je-li určitá míra alveolární ventilace zachována (stav hypoventilace), je rychlost vzestupu P<sub>CO<sub>2</sub></sub> menší než výše uvedená (Ivanov, 1968).

*Srdeční výdej a CO<sub>2</sub> transport.* U normálních jedinců mají změny srdečního výdeje jen malý vliv na arteriální, alveolární nebo end-expirační P<sub>CO<sub>2</sub></sub> z důvodu efektivity chemické kontroly plicní ventilace. Nicméně, za předpokladu konstantní ventilace v průběhu anestézie nebo kardiopulmonální resuscitace je situace zcela odlišná.

Za extrémních okolností úplného zastavení srdečního výdeje alveolární a end-expirační P<sub>CO<sub>2</sub></sub> dramaticky klesne, protože dodávka krve obsahující CO<sub>2</sub> do plic je zastavena a alveolární ventilace pokračuje.

I náhlý pokles srdečního výdeje během anestézie způsobí pokles end-expiračního P<sub>CO<sub>2</sub></sub> (Shibutani, 1994). Hlavní příčinou je zvětšení alveolárního mrtvého prostoru způsobeného vzestupem počtu neperfundovaných alveolů.

Pokud nízký srdeční výdej trvá více než několik minut, P<sub>CO<sub>2</sub></sub> v krvi se zvýší a vydechovaný P<sub>CO<sub>2</sub></sub> se vrátí do téměř k normálním hodnotám, protože krev procházející skrz stále ještě perfundované alveoly uvolňuje více CO<sub>2</sub> do vydechovaného plynu.

Kromě toho, že P<sub>ETCO<sub>2</sub></sub> je užitečným časným ukazatelem kardiovaskulární katastrofy v průběhu anestézie, měření vydechovaného CO<sub>2</sub> bylo použito také v průběhu kardiopulmonální resuscitace, a to jak metoda monitorování účinnosti hrudních kompresí, tak i jako indikátor návratu spontánního srdeční činnosti a srdečního výdeje (Sanders, 1989).

#### **1.3.4.4. Apnoe**

Pokud pacient, který dýchal vzduch, dýchat přestane, alveolární plyn dosáhne rovnováhy s plyny ve smíšené venózní krvi během několika minut. Za předpokladu

normálního počátečního stavu a ignorující změny složení recirkulující smíšené venózní krve, by to znamenalo vzestup alveolárního  $P_{CO_2}$  z 5.3 na 6.1 kPa (ze 40 na 46 mmHg) a pokles alveolárního  $P_{O_2}$  ze 14 na 5.3 kPa (ze 105 na 40 mmHg). Tyto změny odpovídají absorpci cca 230 ml  $O_2$ , ale výdeji pouze 21 ml  $CO_2$ .  $CO_2$  dosáhne proto rovnovážného stavu přibližně za 10 sekund, zatímco dosažení rovnovážného stavu  $O_2$  trvá přibližně minuty a je limitováno schopností srdečního výdeje odvést asi dvě třetiny kyslíku obsaženého v alveolárním plynu (normálně přibližně 450 ml) do krve a tkání a rozdílem v obsahu kyslíku mezi smíšenou venózní krví a krví arterializovanou (tedy převážně na koncentraci hemoglobinu v krvi). (Lumb, 2010, str. 170).

*Obstrukce dýchacích cest.* Jak bylo popsáno výše, dochází k rychlému dosažení rovnováhy mezi  $P_{CO_2}$  alveolárním vzduchu a ve smíšené venózní krvi. Později  $P_{CO_2}$  hodnoty v arteriální, alveolární a smíšené venózní krvi setrvávají stejné a s recirkulací krve stoupají společně rychlostí přibližně rychlostí 0,7 – 0,8 kPa/min (3-6 mmHg). Více než 90 %  $CO_2$  metabolicky vyprodukovaného přechází do tělních zásobáren. Alveolární  $P_{O_2}$  klesá k hodnotám blízkým ve smíšené venózní krvi během přibližně jedné minuty a dále klesá, dokud pokračuje cirkulace. Objem plic klesá diferencí mezi  $O_2$  absorbcí a  $CO_2$  výdejem. Počáteční rychlost může být  $230 - 21 = 209$  ml/min. Závažná hypoxie nastane po přibližně 90 ti vteřinách, pokud apnoea s obstrukcí dýchacích cest následovala po dýchání vzduchu za stavu normální funkční residuální kapacity plic (Lumb, 2010, str. 172).

*Apnoe, průchodné dýchací cesty a vzduch jako okolní prostředí.* Úvodní změny jsou popsány výše. Nicméně, namísto poklesu objemu plic čistou výměnou plynů (v počátku 209 ml/min), je okolní plyn veden dolů do trachei v důsledku absorpce kyslíku v alveolech. Pokud je okolní plyn vzduch,  $O_2$  z něj je v alveolech odstraňován, a tím se zvyšuje zastoupení (koncentrace) dusíku v alveolárním vzduchu a klesá v něm proto  $PO_2$ . Závažná hypoxie nastane přibližně za dvě minuty. Toto pravděpodobně nastane, když nahromaděný dusík dosáhne 90-ti %. Nedochozí k eliminaci  $CO_2$ , jelikož dochází k pohybu hmoty vzduchu dolů do trachei, a to zabraňuje ztrátě  $CO_2$  vedením nebo difúzí. Alveolární koncentrace  $CO_2$  v té době dosáhne přibližně 8 % (8 kPa, tj. 10 až 11 mmHg). (Lumb, 2010, str. 172).

*Apnoe, průchodné dýchací cesty a kyslík jako okolní plyn.* Kyslík je kontinuálně odváděn z alveolárního vzduchu, jak bylo popsáno dříve, ale je nahrazován kyslíkem, který se pohybuje dovnitř. Dusík v alveolárním vzduchu nepřibývá a alveolární  $P_{O_2}$  klesá pouze tak

rychle, jak rychle stoupá  $P_{CO_2}$  (přibližně 0,4 – 0,8 kPa/min nebo 3-6 mmHg/min). Závažná hypoxie nenastane po řadu minut. Pokud pacient nejdříve dýchal 100 % kyslík před zástavou dechu, počáteční alveolární  $P_{O_2}$  může být řádově 88 kPa (660 mmHg), a proto by pacient mohl teoreticky přežít i 10 až 20 minut. V anesteziologické praxi je toto využíváno k udržení oxygenace během zástavy dechu, zejména při zákrocích v dýchacích cestách nebo při bronchoskopii nebo k oxygenaci krve protékající neventilovanou plící, v průběhu ventilace jedné plíce (Lumb, 2010, str. 172).  $CO_2$  se hromadí v zásobárnách, jak výše uvedeno, a proto vzestup  $P_{CO_2}$  v krvi je relativně pozvolný, jak je též výše uvedeno.

#### **1.3.4.5. $CO_2$ během hypotermie**

Stejně jako většina plynů, se  $CO_2$  stává více rozpustným ve vodě, pokud teplota klesá. Udržení stejného  $P_{CO_2}$  v plazmě bude proto vyžadovat při hypotermii větší celkový objem  $CO_2$ .

#### **1.3.4.6. Metody měření**

##### **Parciální tlak $CO_2$ v krvi**

*$P_{CO_2}$  senzitivní elektrody.* Tuto techniku poprvé popsal Severinghaus a Bradley v roce 1958. Umožnila rozpoznat  $P_{CO_2}$  od ostatních rozpustných plynů nebo roztoků a stanovit jeho hodnotu (Severinghaus 1958).

*Stanovení  $P_{CO_2}$  v jednotlivých vzorcích arteriální a venózní krve* umožňují stanovení  $P_{CO_2}$  v jednotlivých vzorcích, ale neumožňují kontinuální sledování jeho změn, proto zde nejsou dále rozebírány.

*Kontinuální měření arteriálního  $P_{CO_2}$ .* Užití permanentního arteriálního katétru se stalo reálnou klinickou technikou poměrně nedávno (Ganter, 2003). Metoda využívá optickou elektrodu, která se skládá z tenkého optického vlákna, podél kterého prochází světlo o specifické vlnové délce tak, aby dopadlo na barvivo zabudované do hrotu vlákna, které leží uvnitř pacientovy artérie. Barvivo může buď absorbovat světlo nebo „fluoreskovat“ (vydávat světlo různých vlnových délek) závislých na pH senzitivním módu a tyto změny jsou

přeneseny zpět do analyzátoru buď stejnou cestou nebo jiným optickým vláknem. Pro analýzu  $P_{aCO_2}$  je třeba pH senzitivní optickou elektrodu, která je umístěna uvnitř katétru a má  $CO_2$  permeabilní membránu s bikarbonátovým pufrům (podobně jako  $P_{CO_2}$  senzitivní elektrody). Současná generace intraarteriálních senzorů je dostatečně přesná a spolehlivá s rozlišením změn o 0,4 až 0,8 kPa (3-6 mmHg).

*Transkutánní  $P_{CO_2}$ .* Tato technika je nepřímým měřením arteriálního  $P_{CO_2}$  a v klinické praxi je využívána jen sporadicky.  $CO_2$  senzitivní elektroda je zahřátá na přibližně 44° C, čímž se maximálně zvýší průtok krve kůží v místě zvýšené teploty. Transkutánní  $P_{CO_2}$  se může lišit v rozmezí kolem 0,5 kPa (3,8 mmHg) od současně měřené arteriální hodnoty, ale je potřeba použít složitý korigující faktor pro rozdíl v teplotě mezi tělem a elektrodou. (Severinghaus, 1981)

### **Měření koncentrace $CO_2$ v plynné směsi**

*Analýza infračerveným zářením* je metoda užívaná pro rychlou analýzu plynů jednotlivého dechového cyklu. Většina dvouatomových plynů absorbuje infračervené záření (Gravenstein, 2004). Infračervená analýza je možná s časem odezvy menším než 300  $\mu$ s což je dostatečné v případě analýzy vázané na dechový cyklus. Dýchání skrze měřicí komůrku (umístěnou v blízkosti pacientových dýchacích cest - „main stream“) má lepší rychlost odpovědi než systém, který nasává plyn pro analýzu z dýchacího okruhu do vzdáleného přístroje („side stream“).

*Hmotnostní spektrometrie* je značně nákladnější alternativní technika umožňující rychlou analýzu  $CO_2$ . Pro svoji citlivost a přesnost je základním nástrojem ve výzkumu (Lumb, 2010, str. 174).

*Kapnografie* je popsána detailněji níže.

## 1.4. KAPNOMETRIE A KAPNOGRAFIE

### Definice

*Kapnometrie:* Numerické zobrazení naměřených hodnot parciálního tlaku oxidu uhličitého ve vydechovaném vzduchu (Obr. 6).

*Kapnografie:* Grafické zobrazení změn hladin parciálního tlaku oxidu uhličitého ve vydechovaném vzduchu během dechového cyklu (Obr. 6).

*$P_{ETCO_2}$  parciální tlak oxidu uhličitého na konci výdechu* (ET – End Tidal). Tato hodnota odpovídá parciálnímu tlaku  $CO_2$  v alveolech (Obr. 6).

Kapnometrie a kapnografie jsou neinvazivní vyšetřovací metodou, používanou ke zobrazení hodnot parciálního tlaku oxidu uhličitého ve vydechovaném vzduchu obvykle během umělé plicní ventilace u zaintubovaných pacientů (Obr. 3). Je možné jí však použít i u ventilace spontánní nebo podpůrné maskou (Obr. 4) nebo brýlemi. Hodnoty  $P_{ETCO_2}$  jsou uváděny v mmHg nebo kPa. Použití je velmi jednoduché a zahájení měření nezpůsobuje žádnou časovou prodlevu.



**Obrázek 3** Kapnometrie při umělé plicní ventilace u zaintubovaného pacienta



**Obrázek 4** Kapnometrie při umělé plicní ventilace maskou

### Historie

Pojem kapometrie je odvozen od řeckého slova  $\kappa\alpha\pi\nu\acute{o}\varsigma$  – KAPNOS – kouř, dým.

**Detekce oxidu uhličitého.** Pojem kapnometrie je používán pro měření hodnot oxidu uhličitého ve vydechovaném vzduchu, zatímco pojem „detektor oxidu uhličitého“ je používán pro měření hodnot oxidu uhličitého v okolní atmosféře.

Historie kapnografie je úzce spjatá s rozvojem poznání fyziologie dýchání. V roce 1846 John Hutchinson (Hutchinson, 1846) sestrojil jednoduchý spirometr, provedl měření u 4000 osob a položil tak základy moderního sledování dechových funkcí. Nejstarší zmínka v literatuře o kapnogramu a jeho využití pro určení mrtvého prostoru je z roku 1928. Popsal jí Aitken a Clark-Kennedy (Aitken, 1928).

Počátky využití kapnografie v praxi se datují od druhé světové války. Německý bioinženýr Karl Luft, který byl již v té době znám díky své práci o detekci CO<sub>2</sub> založené na absorpci infračerveného záření, byl přizván k vyřešení problému udržení potřebné koncentrace oxidu uhličitého na palubě ponorek německého námořnictva. Sestrojil přístroj s názvem URAS (Ultra Red Absorption Schreiber). Ve fyziologii byl zpočátku přístroj používán pouze k měření CO<sub>2</sub> (v naší terminologii kapnometrie). Ale později byla přidána možnost zápisu. Od té doby bylo možno kontinuálně sledovat změny hladin CO<sub>2</sub> i během dechového cyklu a název kapnometrie se změnil na kapnografie (Luft, 1943).

Po válce se přístroj stal dostupným i pro klinické použití. Holandsko bylo jednou z prvních zemí, kde byla kapnografie použita pro monitorování pacientů s respiračními problémy (Digby, 1957).

V druhé polovině padesátých let začala být kapnografie využívána na neurochirurgických pracovištích, protože již byl znám vztah mezi parciálním tlakem CO<sub>2</sub> ve vydechaném vzduchu a tlakem intrakraniálním. V roce 1967 vyšela práce B. Smalhouta “Význam kapnografie v perioperační a pooperační období u neurochirurgických pacientů”, ve kterém na 450-ti stranách sepsal své dlouholeté zkušenosti s kapnografií na neurochirurgickém pracovišti a popsal velké množství tvarů kapnografických křivek při změnách ventilace a cirkulace včetně změn hladin P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> při zástavě oběhu (Smalhout, 1967).

Výše uvedená publikace se stala podkladem pro “Atlas kapnografie”, který Dr. Bob Smalhout & Dr. Zdeněk Kalenda publikovali v roce 1975 (Smalhout & Kalenda, 1975). V roce 1981 byla vydána druhá revize tohoto sdělení (Smalhout, 1981).

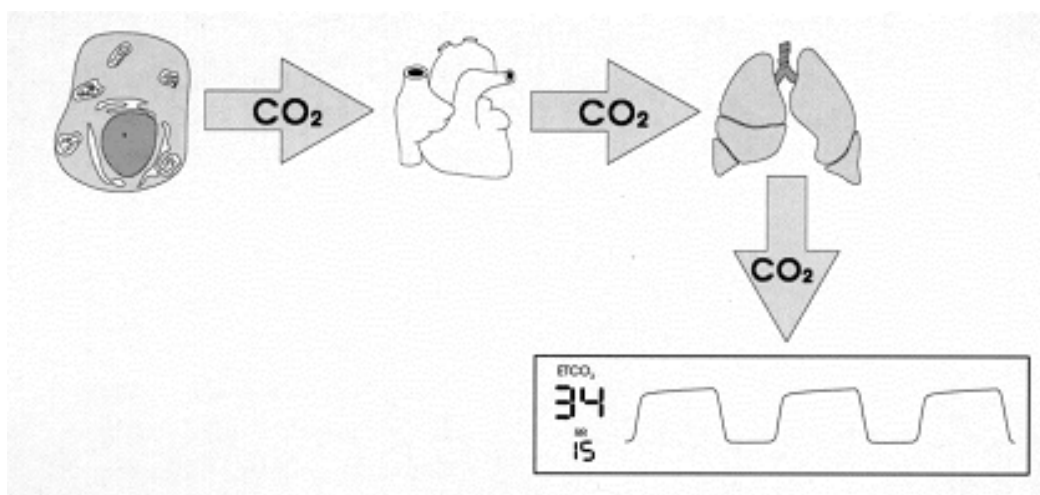
Ve stejné době Dr. Roger Fletcher napsal řadu sdělení na téma CO<sub>2</sub> na konci jednotlivého výdechu a tím propojil znalosti fyziologie s klinickou praxí a předložil koncept eliminace CO<sub>2</sub> a mrtvého prostoru. Dopomohl k pochopení výměny plynů a zapůsobil jako katalyzátor k užití klinické kapnografie (Fletcher, 1984).

## Základní principy

Kapnogram se skládá z nákresu koncentrace  $\text{CO}_2$  v dechovém plynu ve vztahu buď k času nebo objemu. I když křivky mají stejný tvar, poskytují zcela odlišné informace. Například časová kapnografie má obojí inspirační i expirační fázi, zatímco  $\text{CO}_2$  ve vztahu k objemu vyhodnocuje pouze expiraci.

Vyhodnocení  $\text{CO}_2$  a expiračního objemu umožňuje analýzu anatomického mrtvého prostoru, fyziologického mrtvého prostoru a dechového objemu, ale tento způsob je v klinické praxi využíván ojediněle. Současná generace kapnometrů umožňuje zobrazovat  $\text{CO}_2$  koncentraci jako %, kPa nebo mmHg. (Gravenstein, 2004; Bhavani-Shankar, 1995)

Kapnografie vztažená k času, která byla pro tuto práci použita, je široce využívaná metoda. Základní principy jsou stručně shrnuty níže (Gravenstein, 2004 & Capnography, A reference Handbook).



**Obrázek 5** Základní fyziologický princip výskytu oxidu uhličitého ve vydechaném vzduchu Převzato z „Capnography A reference Handbook, 1996“

Respirační proces se skládá ze tří základních dějů: *buněčného metabolismu* (přeměny živin na energii za konzumace  $\text{O}_2$  & produkce  $\text{CO}_2$ ); *transportu*  $\text{O}_2$  a  $\text{CO}_2$  mezi tkáněmi a plicními kapilárami & difúzí  $\text{O}_2$  a  $\text{CO}_2$  do/z alveolů; *ventilace* mezi alveoly a atmosférou (Obr.5).



Vzhledem k tomu, že se na výskytu CO<sub>2</sub> ve vydechovaném vzduchu podílí všechny tři komponenty respiračního procesu, poskytuje kapnografie souhrnnou informaci o stavu respiračního procesu. (Je samozřejmé, že i oxygenace je nezbytnou součástí respirace a musí být sledována měřením saturace periferní krve SpO<sub>2</sub>).

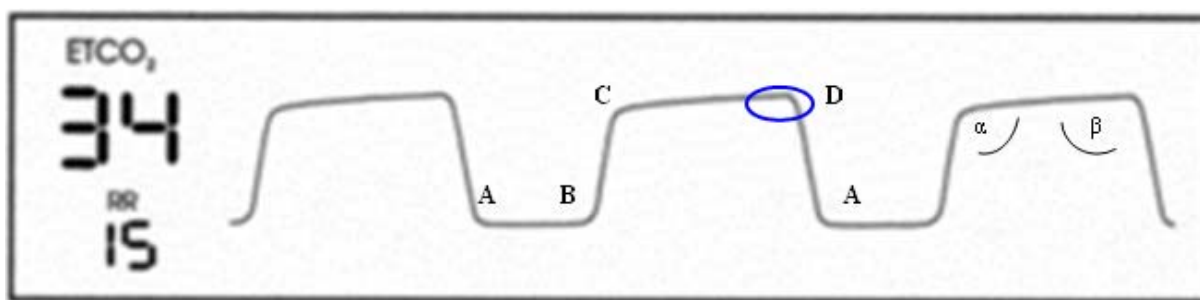
Interpretace hodnot získaných kapnometrií/grafií vyžaduje přihlídnutí k různým vlivům, které mohou hodnoty ovlivnit. Tyto vlivy lze rozdělit na fyziologické a technické.

Fyziologické vlivy:

- změny metabolismu tkání (poruchy metabolismu živin, farmakoterapie, tělesné teploty)
- změny ovlivňující transport CO<sub>2</sub> (poruchy žilního návratu a srdečního výdeje)
- změny ovlivňující plicní (alveolární) ventilaci (poruchy ventilace včetně obstrukčních nebo restriktivních ventilačních poruch a změny dechové frekvence)
- změny ovlivňující poměr ventilace a perfúze

Technické vlivy:

- nastavení přístroje pro umělou plicní ventilaci (dechový objem, dechová frekvence, vhodný ventilační režim) nebo nesprávný chod ventilátoru (obstrukce endotracheální rourky, rozpojení okruhu, netěsnost a únik plynů)
- způsob odběru vzorků (*mainstream* – čidlo je vřazeno do dýchacího okruhu nebo *sidestream* – čidlo je v přístroji – proto vzorek plynu je z dýchacího okruhu nasáván do přístroje)



**Obrázek 6** Normální kapnografická křivka, která reprezentuje změny hodnot  $pCO_2$  v průběhu dechového cyklu

- A-B základna – inspirační plató
- B-C expirační vzestup
- C-D expirační plató
- D konec expíria - část dechového cyklu, kde jsou měřeny hodnoty ET (end tidal)
- D-A inspirační sestup

Vlevo: Numerické znázornění hodnoty  $ETCO_2$  (v mmHg) a počet dechů za minutu (RR).

Upraveno podle Capnography A reference Handbook 1996 & Gravenstein, 2004

### Změny tvaru kapnografické křivky

Existují tři hlavní abnormality kapnogramu, které mohou nastat odděleně nebo společně. Zvětšení úhlu  $\alpha$  a zešikmení fáze C-D je výsledkem zvětšeného nepoměru ventilace a perfúze. Téměř všechny plicní patologie způsobují zešikmení fáze C-D a častou klinickou příčinou je asthma bronchiale. Tvar sklonu fáze C-D na kapnogramu byl navržen jako „non effort-dependent test“ tj. na úsilí nezávislý test závažnosti akutního astmatu (Yaron 1996). Zmenšení úhlu  $\beta$  a jeho vzestup nad linii C-D je sporadicky vidět u závažné obezity a těhotných (Bhavani, 1995). Zvětšení úhlu  $\beta$  a změna tvaru fáze D-A vznikne při zpětném vdechování buď z nadměrného mrtvého prostoru v přístroji nebo při špatné funkci anesteziologického dýchacího okruhu.

### Praktické využití v přednemocniční péči

V přednemocniční péči se kapnometry začaly používat v devadesátých letech minulého století.

První práce z přednemocniční péče se věnovaly zejména využití kapnometrie k ověření správného provedení endotracheální intubace (Bhende, 1992; Falk, 1999). Zajištění průchodnosti dýchacích cest a správné oxygenace je u náhle vzniklých kritických stavů absolutní prioritou. Za „zlatý standard“ je považována endotracheální intubace, která ale může

být v podmínkách přednemocniční velmi obtížná (vysoké riziko aspirace, často obtížný přístup k hlavě a dýchacím cestám, nepřehledný terén pro poranění hlavy a obličeje atd.) i pro zkušeného lékaře. V řadě organizačních systémů (např. v USA) je přednemocniční péče zajišťována nelékaři – paramediky s různou úrovní zkušeností s endotracheální intubací, proto se pro zajištění dýchacích cest používají i jiné techniky než endotracheální intubace (Wayne 1999). V roce 2001 Katz a Falk zveřejnili alarmující studii, provedenou v jednom regionu, ze které vyplynulo, že ze 108 pacientů, u kterých byla provedena endotracheální intubace v přednemocniční péči, bylo u 25 % pacientů umístění endotracheální rourky chybné (UMI – unrecognized misplaced intubation) (Katz, 2001). Pozdější studie se stejnou metodikou uvádějí incidenci UMI ve třech různých systémech přednemocniční péče od 7 % do 10 % (Silvestri, 2003; Jemmett, 2003; Jones, 2003).

V devadesátých letech byla řada studií zaměřena na využití hladin  $P_{ET}CO_2$  k rozpoznání pacientů, kteří utrpěli zástavu oběhu a mají šanci na obnovení spontánního oběhu od těch pacientů, kteří jsou předurčení zemřít (Wayne, 1995; Jones, 2003; Cantineau, 1996; Ahrens, 2001; Callham, 1990; Asplin, 1995). Tyto studie dospěly k závěru, že jako prahová hodnota může sloužit hladina  $P_{ET}CO_2$  10 mmHg.

Kalenda již v roce 1978 zjistil, že obnovení spontánního oběhu (ROSC - Return of Spontaneous Circulation) je doprovázeno náhlým strmým vzestupem hodnot  $P_{ET}CO_2$  (Kalenda, 1978). Za podmínek konstantní plicní ventilace dochází k pozitivnímu vzájemnému vztahu mezi velikostí srdečního výdeje a hodnotami  $P_{ET}CO_2$  což bylo demonstrováno jak v experimentálních, tak klinických studiích (Lewis, 1992; Idris, 1994; Shibutani, 1994).

Později bylo ověřeno, jak experimentálními tak klinickými studiemi, že spontánní cirkulace je efektivnější než hrudní komprese při zevní masáži srdeční v dosažení velikosti srdečního výdeje (Gudipati, 1988; Lepilin, 1987; Garnett, 1987; Falk, 1988; Sigurdsson 2003).

Jiné studie, týkající se resuscitace v přednemocniční péči (OOH out-of-hospital) a v nemocnici potvrdily, že hladina  $P_{ET}CO_2$  je vyšší po ROSC než před ROSC (Garnett, 1987; Grmec, 2001; Grmec, 2003). Doporučení pro neodkladnou resuscitaci ILCOR 2005 poprvé zmiňují, že je možné užít kapnometrie jako časného indikátoru obnovení spontánní cirkulace (ERC, CoSTR Recommendations, 2005).

## 2. CÍLE PRÁCE

Cílem dizertační práce bylo shromáždění údajů o průběhu kardiopulmonální resuscitace, prováděné v mimonemocničním prostředí lékaři záchranné služby, z důvodu náhlé zástavy srdeční činnosti. Tyto údaje analyzovat jednak

(1) s cílem zjištění správnosti stanovení příčiny zástavy oběhu v průběhu kardiopulmonální resuscitace, kdy lékaři provádějící resuscitaci mají omezené diagnostické možnosti

a jednak

(2) s cílem zjištění jak se obnovení spontánní cirkulace (ROSC - Return of Spontaneous Circulation) odrazí na hodnotách parciálního tlaku oxidu uhličitého stanoveného na konci výdechu ( $P_{ET}CO_2$ ).

### **3. VÝSLEDKY**

- Analýza stanovení příčiny náhlé srdeční zástavy lékaři záchranné služby
- Kapnometrie při kardiopulmonální resuscitaci v podmínkách záchranné služby

### **3.1. Analýza stanovení příčiny náhlé srdeční zástavy lékaři záchranné služby**

Tato studie byla zaměřena na zjištění s jakou přesností jsou schopny týmy ZZS s lékařem poskytující rozšířenou neodkladnou resuscitaci mimo nemocnici stanovit příčinu zástavy oběhu během resuscitace.

#### **3.1.1. Metoda**

Dvě stě jedenáct pacientů s náhlou zástavou oběhu (NZO) mimo nemocnici bylo testováno poprvé za použití pro tento účel vyvinutých „Crosscheck tabulek“ (tabulky „křížové shody“ stanovené diagnózy), ve kterých byla předpokládaná diagnóza stanovená lékařem ZZS porovnávána s konečnou diagnózou stanovenou klinikem (u přeživších pacientů) nebo patologem (u pacientů, kteří zemřeli).

Dále byla analýza zaměřena na otázku, s jakou přesností jsou poskytovatelé přednemocniční (PNP) resuscitace schopni identifikovat pacienty, kteří by hypoteticky mohli mít prospěch z trombolytické terapie podané již během resuscitace (Spöhr, 2005).

##### **3.1.1.1. Design studie**

Retrospektivní případová studie, která analyzuje 211 pacientů, kteří byli pro náhlou zástavu oběhu resuscitováni v přednemocniční péči.

##### **3.1.1.2. Etika**

Etická komise ZZSHMP akceptovala protokol a souhlasila s nepožadováním informovaného souhlasu pacienta před zařazením do studie, protože zpracovávaná data byla anonymní a zařazení do studie nijak neovlivňovalo poskytovanou péči.

### 3.1.1.3. Sběr dat

Sběr dat probíhal v letech 2004 – 2006 na Zdravotnické záchranné službě hl.m. Prahy.

Vstupní kritéria: Do databáze resuscitací byly zařazeny záznamy pacientů bez ohledu na věk, pohlaví, první zachycený EKG rytmu, zda došlo k zástavě oběhu za přítomnosti svědků či ne, zda byla či nebyla prováděna laická KPR, jaký byl konečný výsledek resuscitace (nepřežití/přežití-kvalita) a další okolnosti resuscitace. Podmínkou zařazení záznamu bylo, že dle MKN (Mezinárodní klasifikace nemocí) lékařem ZZS byla stanovena nejen základní diagnóza I460 (zástava oběhu s úspěšnou resuscitací) nebo I469 (zástava oběhu níže neurčená - neúspěšná KPR), ale také předpokládaná příčina zástavy oběhu. Přijaty byly jen ty záznamy u kterých byla zjištěna konečná diagnóza z nemocnice stanovená klinikem, nebo patologem.

Limitace: Soubor 211 pacientů je relativně malý, proto ve skupinách s méně častou příčinou zástavy oběhu je statisticky nevýznamný počet pacientů.

### 3.1.1.4. Analýza, statistika a způsob prezentace výsledků

Příčinu zástavy oběhu stanovenou lékařem ZZSHMP jsme porovnávali s kauzální DG stanovenou lékařem ve zdravotnickém zařízení a to buď lékařem klinikem (u pacientů, kteří byli po obnovení spontánní cirkulace předáni do zdravotnického zařízení) nebo pitvou (u pacientů, u kterých byla v PNP konstatována smrt).

Výsledky jsou prezentovány „Crosscheck tabulkami“ (tabulky „křížové shody“ stanovené diagnózy) ve kterých je názorně zobrazeno zařazení jednotlivých případů do diagnostických skupin a to jak lékařem přednemocniční péče, tak lékařem v nemocnici.

Statistické vyhodnocení bylo provedeno dvěma způsoby. Zaprvé byl pro každou tabulku vypočítán Cohenův kappa ( $\kappa$ ) koeficient. Cohenova kappa ( $\kappa$ ) je statistická míra shody mezi dvěma hodnotiteli, kteří rozřazují sledované položky do různých kategorií (V případě úplné shody je  $\kappa = 1$ . V případě žádné shody je  $\kappa \leq 0$ ). V podmínkách naší studie se

jednalo o určení míry shody mezi kategoriemi stanovenými lékaři ZZS a kategoriemi stanovenými lékaři v nemocnici.

Zadruhé, subjektivní názor lékařů ZZS na příčinu NZO byl zhodnocen, jako by se jednalo o komplexní rozřazovací test. Každá diagnostická skupina byla hodnocena samostatně a věrohodnost názoru lékařů ZZS jsme hodnotili základními statistickými metodami (senzitivita, specificita atd.).

Pro zobrazení informací v tabulkách níže jsme použili tato pravidla: V levé části tabulky jsou uvedeny diagnózy stanovené lékaři ZZS a ve sloupci „A“ je uveden celkový počet pacientů, které lékaři ZZS zařadili do daných diagnostických skupin. V horní části tabulky jsou uvedeny stejné diagnostické skupiny a v řádku „1“ je uveden celkový počet pacientů zařazených do daných diagnostických skupin lékaři kliniky nebo pathology. Počet všech pacientů u kterých byla lékařem ZZS stanovena správná diagnóza je dán součtem čísel na diagonále, tedy součtem čísel ležících na průsečnici sloupce a řádku náležících k dané diagnóze.

Pro každou diagnostickou skupinu byly jako „True positive“ (TP) označeny ty záznamy pacientů, kde došlo ke shodě DG lékařů ZZS a lékařů nemocnic (kliniků nebo patologů). Počty TP pacientů jsou zobrazeny v buňkách na diagonále.

Jako „False positive“ (FP) byly vyhodnoceny ty záznamy pacientů, u kterých lékaři ZZS stanovili DG, která později v nemocnici byla vyhodnocena jako chybná. Počty FP pacientů jsou zobrazeny v řádcích náležících sledované diagnostické skupině s výjimkou buněk na diagonále.

Jako „False negative“ (FN) byly vyhodnoceny ty záznamy pacientů, u kterých diagnóza stanovená lékařem v nemocnici nebyla lékařem ZZS rozpoznána (byla stanovena DG jiná). Počty FN pacientů jsou zobrazeny ve sloupcích náležících sledované diagnostické skupině s výjimkou buněk na diagonále.

Dle vzorce  $TN = 211 - (TP + FP + FN)$  byl pro každou diagnostickou skupinu staven počet TN „True negative“ záznamů.

Každá tabulka vždy zobrazuje všechny pacienty sledovaného souboru. Statistické výpočty na pravé straně tabulky se vždy vztahují k řádku a sloupci sledované diagnózy. Každá tabulka tedy obsahuje tolik statistických výpočtů, kolik diagnostických skupin je analyzováno. Jak již bylo řečeno, hodnocení  $TP + FP + FN + TN$  se vždy vztahuje pouze ke



sledované skupině. Z toho plyne, že čísla v každé buňce mohou být například TP pro jednu diagnózu, ale TN pro diagnózu jinou a FN pro další jinou diagnózu (Porovnej Tbl. 1 a 2).

A		Správná diagnóza stanovená lékaři v nemocnici (kliniky nebo pathology)				
		Kardiální	Respirační	Jiná netraumatická	Trauma	Tonutí
(Řádek 1)	211	135	21	40	12	3
Předpokládaná diagnóza stanovená lékaři ZZS	Kardiální	TP Kard. 6. 12	FP Kard. 5. 6 FN Resp. 1. 6	FP Kard. 6. 13 FN Jiná	FP Kard. 6. 1 FN Trauma	FP Kard. 6. 0 FN Tonutí
	Respirační	FP Resp. 4. 2 FN Kard.	TP Resp. 3. 11 FN Resp.	FP Resp. 4. 2 FN Jiná	FP Resp. 4. 0 FN Trauma	FP Resp. 4. 0 FN Tonutí
	Jiná netraumatická	FP Jiná 6. 21 FN Kard.	FP Jiná 5. 3 FN Resp.	TP Jiná 6. 24 FN Jiná	FP Jiná 6. 3 FN Trauma	FP Jiná 6. 1 FN Tonutí
	Trauma	FP Trauma 6. 0 FN Kard.	FP Trauma 5. 0 FN Resp.	FP Trauma 6. 1 FN Jiná	TP Trauma 6. 8 FN Trauma	FP Trauma 6. 0 FN Tonutí
	Tonutí	FP Tonutí 6. 0 FN Kard.	FP Tonutí 5. 1 FN Resp.	FP Tonutí 6. 0 FN Jiná	FP Tonutí 6. 0 FN Trauma	TP Tonutí 6. 2 FN Tonutí

**Tabulka 1** Pravidla pro čtení „Crosscheck“ tabulek. „Respirační příčina NZO“, jako příklad uspořádání „Crosscheck tabulek“ vyjadřující shodu/neshodu v názoru na příčinu NZO mezi lékaři ZZS a lékaři nemocnice.

Legenda: V buňce označené (1.) je uveden celkový počet pacientů zařazených lékařem ZZS do skupiny „Respirační příčiny NZO“. Počet pacientů zařazených do skupiny „Respirační příčiny NZO“ lékařem klinikem nebo patologem je uveden v buňce označené číslem (2.). Počet TP (true positive) pacientů, tedy pacientů u kterých jak lékař ZZS tak lékař nemocnice shodně zařadili pacienty do skupiny „Respirační příčiny NZO“, je uveden v buňce označené číslem (3.). Počet FP (false pozitive) pacientů, tedy pacientů, kteří byli lékařem ZZS do této skupiny zařazeni, ale lékař nemocnice vyhodnotil toto zařazení jako mylné, je uveden v buňkách označených (4.). Počet FN (false negative) pacientů, tedy pacientů, kteří do sledované skupiny lékařem ZZS měli být zařazeni, ale nebyli, je uveden v buňkách označených (5.). Počet TN (true negative), tedy počet pacientů, u kterých lékař ZZS správně vyhodnotil, že do skupiny „Respirační příčiny NZO“ nepatří, je uveden v buňkách označených číslem (6.) Statistiky, které se vztahují k „Respirační příčině NZO“ jsou uvedeny v řádku odpovídajícím „Respirační příčině NZO“ v části označené číslem (7.)

B		Správná diagnóza stanovená lékaři v nemocnici (kliniky nebo pathology)				
		Kardiální	Respirační	Jiná netraumatická	Trauma	Tonutí
Celkový počet pacientů	(Sloupec A) ↓					
(Řádek 1) →	211	135	21	40	2. 12	3
Předpokládaná diagnóza stanovená lékaři ZZS	Kardiální	TP Kard. 6. 112 FN Kard. 6. 2	FP Kard. 6. 6 TP Resp. 6. 11	FP Kard. 6. 13 FN Jiná 6. 2	FP Kard. 5. 1 FN Trauma 5. 0	FP Kard. 6. 0 FN Tonutí 6. 0
	Respirační	FP Resp. 6. 2 FN Kard. 6. 21	TP Resp. 6. 11 FN Resp. 6. 3	FP Resp. 6. 2 TP Jiná 6. 24	FP Resp. 5. 0 FN Trauma 5. 3	FP Resp. 6. 0 FN Tonutí 6. 1
	Jiná netraumatická	FP Jiná 6. 21 FN Kard. 6. 2	FP Jiná 6. 3 FN Resp. 6. 1	TP Jiná 6. 24 FN Jiná 6. 0	FP Jiná 5. 3 FN Trauma 5. 8	FP Jiná 6. 1 FN Tonutí 6. 0
	Trauma	FP Trauma 6. 2 FN Kard. 6. 2	FP Trauma 6. 1 FN Resp. 6. 1	FP Trauma 6. 1 FN Jiná 6. 0	TP Trauma 6. 8 FN Trauma 5. 0	FP Trauma 6. 0 FN Tonutí 6. 2
	Tonutí	FP Tonutí 6. 0 FN Kard. 6. 0	FP Tonutí 6. 1 FN Resp. 6. 1	FP Tonutí 6. 0 FN Jiná 6. 0	FP Tonutí 5. 0 FN Trauma 5. 0	FP Tonutí 6. 2 TP Tonutí 6. 2

**Tabulka 2** Pravidla pro čtení „Crosscheck“ tabulek“. „Traumatická příčina NZO“ jako příklad uspořádání „Crosscheck tabulek“ vyjadřující shodu/neshodu v názoru na příčinu NZO mezi lékaři ZZS a lékaři nemocnice.

Senzitivita s jakou byla rozpoznána sledovaná DG byla vypočítána dle vztahu  $TP/(TP+FN)$ . Senzitivita stanovuje podíl pacientů majících sledovanou DG, u kterých lékař ZZS tuto diagnózu správně rozpoznal.

Specifická s jakou byla správně stanovena sledovaná DG byla vypočítána dle vztahu  $TN/(TN+FP)$ . Specifická stanovuje podíl pacientů majících jinou než sledovanou DG, u kterých lékař ZZS tuto diagnózu správně vyloučil.

Pozitivní prediktivní hodnota (PPV) byla vypočítána dle vztahu  $TP/(TP + FP)$ . Jde o podíl pacientů zařazených lékařem ZZS do sledované DG skupiny, u kterých byla tato diagnóza potvrzena.

Negativní prediktivní hodnota (NPV) dle vztahu  $TN/(FN + TN)$ . Jde o podíl pacientů vyřazených lékařem ZZS ze sledované DG skupiny, u kterých byla absence této diagnózy potvrzena.

Likelihood ratio (LR) bylo definováno jako:  $senzitivita/(1-specifická)$ .

Statistické výpočty jsou uvedeny na pravé straně každé „Crosscheck“ tabulky. P hodnota pro každou „Crosscheck“ tabulku byla vypočítána metodou Chi-square za použití softwaru Graph Pad Prism verze 5.03.

### 3.1.2. Výsledky

V tabulce číslo tři jsou uvedeny základní informace o souboru pacientů (Tbl. 3).

Celkový počet	211	Předáno do nemocnice	Zemřeli před předáním do nemocnice
		101	110
Pohlaví	Muži	73	82
	Ženy	28	28
Věk	Od - Do	1 - 87	1 - 92
	Průměr	60	61
Tělesná hmotnost kg	Od - Do	6 - 160	5 - 250
	Průměr	86	84
EKG Rytmus (při zahájení KPR)	AS	56	69
	PEA	14	14
	VF/VT	31	27
Svědci zástavy	ANO	86	27
	NE	15	83
Laická KPR	ANO	53	56
	NE	48	54
Laická defibrilace	ANO	0	0
	NE	101	110
Známky ROSC v průběhu KPR	ANO	101	30
	NE	0	80
Etiologie stanovená lékařem ZZS	Kardiální	66	66
	Respirační	10	5
	Jiná netraumatická př.	24	28
	Trauma	1	8
	Tonutí	0	3
Přežití a kvalita života CPC (1-5) jeden rok po KPR	1_normální kvalita života	5	0
	2_nevýznamný handicap	10	0
	3_závažný handicap	18	0
	4_vegetativní stav	43	0
	5_smrt	25	110

**Tabulka 3** Základní informace o souboru pacientů včetně konečného výsledku a kvality přežití jeden rok po KPR.

Tabulka číslo čtyři zobrazuje rozřídění 211 pacientů do pěti základních diagnostických skupin, které jsou doporučeny Utsteinským protokolem ( Cummins,1999; Jacobs, 2004) a ukazuje shodu/neshodu mezi názorem lékařů ZZS a názorem lékařů v nemocnici.

Celkový počet pacientů		Správná diagnóza stanovená lékaři v nemocnici (kliniky nebo pathology)					TP - True Positive	FP - False Positive	FN - False Negative	TN - True Negative	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Likelihood ratio Sens/(1-Spec)	
		Kardiální	Respirační	Jiná netraumatická	Trauma	Tonutí										
211		135	21	40	12	3										
Předpokládaná diagnóza stanovená lékaři ZZS	Kardiální	132	112	6	13	1	Kardiální	112	20	23	56	0,830	0,737	0,848	0,709	3,15
	Respirační	15	2	11	2		Respirační	11	4	10	186	0,524	0,979	0,733	0,949	24,88
	Jiná netraumatická	52	21	3	24	3	Jiná netraumatická	24	28	16	143	0,600	0,836	0,462	0,899	3,66
	Trauma	9			1	8	Trauma	8	1	4	198	0,667	0,995	0,889	0,980	132,67
	Tonutí	3		1			2	Tonutí	2	1	1	207	0,667	0,995	0,667	0,995

**Tabulka 4** „Crosscheck“ tabulka vyjadřující shodu/neshodu v názoru na příčinu zástavy oběhu mezi lékaři ZZS a lékaři nemocnice při rozřídění pacientů do pěti základních skupin.

Ke shodě v DG došlo u 157 (74,4%) ze sledovaných 211 pacientů (tj.: Kardiální 112; Respirační 11; Jiná netraumatická příčina 24; Trauma 8; Tonutí 2. Koeficient  $\kappa$  pro tuto tabulku je 0.529 (95% interval spolehlivosti byl od 0.421 do 0.637) Podle stupnice kterou doporučuje (Fleiss, 1981), byla míra shody klasifikována jako „dobrá“.

Tabulka číslo pět zobrazuje rozřídění 211 pacientů do osmi podrobnějších skupin s cílem zobrazit počty pacientů s akutním infarktem myokardu (AIM) a plicní embolií (PE) v samostatných skupinách a ukazuje shodu/neshodu mezi názorem lékařů ZZS a názorem lékařů v nemocnici.

Celkový počet pacientů		Správná diagnóza stanovená lékaři v nemocnici (kliniky nebo pathology)																		
		Infarkt myokardu	Arytmie	Plicní edém	Jiné srdeční selhání	Plicní embolie	Tamponáda srdeční	Kardiální příčina blíže neurčená	Nekardiální příčina	TP - True Positive	FP - False Positive	FN - False Negative	TN - True Negative	Senzitivita	Specifita	Positive predictive value	Negative predictive value	Likelihood ratio Sens (L-Spec)		
	211	77	16	28	9	20	5	0	56											
Prognostická diagnóza stanovená lékaři ZZS	Infarkt myokardu	53	39	4	5	3	1			1	Infarkt myokardu	39	14	38	120	0,506	0,896	0,736	0,759	4,85
	Arytmie	13	5	4	1	1				2	Arytmie	4	9	12	186	0,250	0,954	0,308	0,939	5,42
	Plicní edém	14	1		11					2	Plicní edém	11	3	17	180	0,393	0,984	0,786	0,914	23,96
	Jiné srdeční selhání	8	2	1		2	1	1		1	Jiné srdeční selhání	2	6	7	196	0,222	0,970	0,250	0,966	7,48
	Plicní embolie	21	6		3	1	9	1		1	Plicní embolie	9	12	11	179	0,450	0,937	0,429	0,942	7,16
	Tamponáda srdeční	0						0		0	Tamponáda srdeční	0	0	5	206	0,000	1,000	#DIV/0!	0,976	#DIV/0!
	Kardiální příčina blíže neurčená	44	20	5	4	1	6	2	0	6	Kardiální příčina blíže neurčená	0	44	0	167	#DIV/0!	0,791	0,000	1,000	#DIV/0!
	Nekardiální příčina	58	4	2	4	1	3	1		43	Nekardiální příčina	43	15	13	140	0,768	0,903	0,741	0,915	7,93

**Tabulka 5** „Crosscheck“ tabulka vyjadřující shodu/neshodu v názoru na příčinu zástavy oběhu mezi lékaři ZZS a lékaři nemocnice při rozřídění pacientů do osmi podrobnějších skupin. Cílem bylo zobrazit počty pacientů s AIM a PE v samostatných skupinách.

Ke shodě u diagnózy AIM došlo u 39 pacientů (Senzitivita 0.506; Specificita 0.896), arytmie byla správně diagnostikována u 4 pacientů (Senzitivita 0.250; Specificita 0.954), plicní edém (levostranné srdeční selhání) byl správně diagnostikován u 11 pacientů (Senzitivita 0.393; Specificita 0.984), jiná kardiální příčina byla správně diagnostikována u 2 pacientů (Senzitivita 0.222; Specificita 0.970), plicní embolie byla správně rozpoznána u 9 pacientů (Senzitivita 0.450; Specificita 0.937). Koeficient  $\kappa$  pro tuto tabulku je 0.398 (95% interval spolehlivosti byl od 0.315 o 0.481) V klasifikační stupnici doporučené Fleissem (1981) spadá tato hodnota k horní hranici kategorie „slabá shoda“.

Tabulka číslo šest je zaměřena na shodu/neshodu při diagnostice AIM a PE. Zobrazuje rozřídění 211 pacientů do tří skupin a ukazuje shodu/neshodu mezi názorem lékařů ZZS a názorem lékařů v nemocnici.

Dvě stě jedenáct pacientů bylo rozříděno do tří skupin. Do první skupiny („AIM a PE\_TL“) byli zařazeni pacienti u kterých by hypoteticky mohla být účinná trombolýza již během KPR. Do druhé skupiny („Kardiální\_non TL“) byli zařazeni pacienti u kterých byla příčina zástavy oběhu kardiální, ale trombolýza podaná během KPR by pravděpodobně neměla efekt. Do třetí skupiny byli zařazeni ostatní pacienti.

Celkový počet pacientů		Správná diagnóza stanovená lékaři v nemocnici (kliniky nebo pathology)			TP - True Positive	FP - False Positive	FN - False Negative	TN - True Negative	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Likelihood ratio Sens/(1-Spec)		
		AIM a PE_(TL)	Kardiální_(nonTL)	Nekardiální											
211		97	58	56											
Předpokládaná diagnóza stanovená lékaři ZZS	AIM a PE_(TL)	74	55	17	2	AIM a PE_(TL)	55	19	42	95	0,567	0,833	0,743	0,693	3,40
	Kardiální_(nonTL)	79	35	33	11	Kardiální_(nonTL)	33	46	25	107	0,569	0,699	0,418	0,811	1,89
	Nekardiální	58	7	8	43	Nekardiální	43	15	13	140	0,768	0,903	0,741	0,915	7,93

**Tabulka 6** „Crosscheck“ tabulka je zaměřena na shodu/neshodu při diagnostice AIM a PE mezi lékaři ZZS a lékaři nemocnice.

Z 211 pacientů byl u 97 pacientů příčinou zástavy oběhu AIM nebo PE, z toho 55 pacientů bylo správně rozpoznáno již lékařem ZZS (TP, senzitivita 0.567, specificita 0.833), u 19 pacientů byla tato příčina lékařem ZZS stanovena nesprávně (FP, tj. 17+2), u 42 pacientů diagnóza AIM a PE nebyla lékařem ZZS rozpoznána (FN, tj. 35+7), a 95 pacientů bylo do této skupiny správně nezařazeno (TN, tj. 33+11+8+43). Koeficient  $\kappa$  pro tuto tabulku je 0.428 (95% interval spolehlivosti byl od 0.329 o 0.527). Podle stupnice kterou doporučuje Fleiss (1981), byla míra shody klasifikována jako „dobrá“.

Statistická významnost hodnot senzitivity a specificity vypočítaných pro tabulky 3–5 byla ověřena Chi-square testem. Hodnota P pro všechny tabulky byla menší než 0.0001%, tedy tyto výsledky lze považovat za statisticky významné.

### 3.1.3. Diskuse

Schopnost lékařů stanovit přesnou příčinu zástavy oběhu již během resuscitace by mohla být pro pacienty prospěšná (Kuisma, 1993; Ong, 2007; Pierce, 2008; Inamasu 2009; Bongaerts, 2009; Olasveengen, 2009; Steger, 2009; Chopin ,1990; Kline, 1998; Truhlar, 2007), ale jak ukázala tato studie, stanovení přesné diagnózy není vždy v časovém limitu a dostupnými metodami během resuscitace možné.

Naše závěry se shodují se závěry předchozích studií, že kardiální příčina je nejčastější příčinou NZO (Pell, 2003). Jedná se o první studii, která představuje „Crosscheck tabulky“ (tabulky „křížové shody“ stanovené diagnózy) k porovnávání diagnóz stanovených lékaři ZZS oproti diagnózám stanoveným lékaři v nemocnici. K vyhodnocení diagnostické shody

byl v tabulkách použit Cohenův koeficient „ $\kappa$ “. Míra shody byla hodnocena v souladu se stupnicí doporučovanou Fleissem („výborná“ pro  $\kappa > 0.75$ , „dobrá“ pro  $\kappa$  mezi 0.40 a 0.75, „slabá“ pro  $\kappa$  menší než 0.40) (Fleiss, 1981).

Porovnání celkových počtů pacientů ve skupinách bylo v této studii velmi uspokojivé.

Lékaři ZZS stanovili, že u 132 (62.5%) pacientů z 211 (100%) došlo k zástavě oběhu z kardiálních příčin, naproti tomu lékaři nemocnic stanovili, že u 135 (63,9%) pacientů došlo k zástavě oběhu z téže příčiny (Tbl. 4).

Lékaři ZZS stanovili, že u 21 (9.95%) pacientů z 211(100%) byla příčinou zástavy oběhu plicní embolie, naproti tomu lékaři nemocnic stanovili, že u 20 (9.47%) došlo k zástavě oběhu z téže příčiny (Tbl. 5).

K falešnému dojmu, že tým ZZS provádí velmi přesné diagnostické třídění pacientů již během resuscitace lze dospět tím, že porovnáme pouze shody celkových počtů pacientů (tj. celkový počet pacientů zařazených do vybrané diagnostické skupiny lékařem ZZS porovnáme s celkovým počtem pacientů zařazených do stejné skupiny lékaři v nemocnici).

Provedením křížové shody diagnóz pro každého pacienta „Crosscheck tabulkami“ se bohužel ukázalo, že přesnost stanovení diagnózy během resuscitace lékařem ZZS nebyla tak přesná jak ukázala analýza celkových počtů (Tabulky 4, 5, 6).

Tabulka 4 ukazuje, že dokonce i v případě, kdy byli pacienti tříděni do pěti základních diagnostických skupin, 9.4% případů zařazených lékařem ZZS do skupiny kardiální etiologie zástavy oběhu, bylo v nemocnici přeřazeno do skupiny nekardiální etiologie. Na druhou stranu 10.9 % pacientů, kteří byli zařazeni do skupiny nekardiální etiologie zástavy oběhu, bylo přeřazeno lékaři v nemocnici do skupiny etiologie kardiální. Tyto výsledky dále ukazují, že pokud je analýza zaměřena pouze na určitou skupinu pacientů (např. kardiální etiologii) a jsou proto z analýzy vynecháni pacienti s ostatními možnými příčinami, jak je používáno v některých studiích (Rockswold, 1972; Goldstein, 1981; Eisenberg, 1982; Eisenberg, 1984; Böttiger, 1999), může to způsobit značné zkreslení výsledků.

Pouze 112 pacientů bylo správně zařazeno do skupiny kardiální příčiny zástavy oběhu (53% z celkového počtu 211 resuscitovaných, senzitivita 0.830, specificita 0.737; respektive 82% z celkového počtu 135 resuscitovaných u kterých byla kardiální příčina potvrzena klinikem nebo patologem).

Tabulka číslo 5 mimo jiné ukazuje, že ke shodě u diagnózy AIM došlo u 39 pacientů (18.5% z celkového počtu 211 resuscitovaných, senzitivita 0.506; specificita 0.896; respektive 50.6% ze 77 resuscitovaných u kterých byl AIM potvrzen klinikem nebo patologem) a ke shodě u PE došlo u 9 pacientů (4.2% z celkového počtu 211 resuscitovaných, senzitivita 0.450, specificita 0.937; respektive 45% z celkového počtu 20 resuscitovaných u kterých byla PE potvrzena klinikem nebo patologem)

Tabulka číslo 6 zobrazuje soubor pacientů z pohledu odpovědi na otázku, u kolika pacientů sledovaného souboru by byla lékařem ZZS správně stanovena diagnóza akutní infarkt myokardu (AIM) a plicní embolie (PE), tedy diagnózy, kde by hypoteticky mohla být účinná trombolytická terapie. Odůvodněním pro tuto analýzu byla nedávná studie TROICA, která byla předčasně ukončena, protože nebyla prokázána účinnost podání tenekteplázy na konečný výsledek resuscitace a došlo k častějšímu výskytu krvácení jakožto vedlejšího účinku trombolytické terapie (Böttiger, 2008). Výsledky studie TROICA se proto staly výzvou pro úsilí naučit se správně identifikovat příčiny zástavy oběhu, zejména AIM a PE.

Do skupiny „TL“, kde by trombolytická terapie mohla být hypoteticky účinná jsme zařadili ty pacienty, kde lékař v PNP explicitně stanovil, že se domnívá, že příčinou zástavy byl AIM nebo PE. Do skupiny "Kardiální\_nonTL" jsme zařadili ty pacienty, kde lékař PNP sice stanovil, že příčina zástavy oběhu byla kardiální, ale nestanovil explicitně, že se jednalo o AIM nebo PE a do skupiny „Nekardiální“ všechny ostatní pacienty.

Dle tabulky 6 jsou dále diskutovány dva možné způsoby indikace trombolytika. Pokud by v námi sledované skupině bylo trombolytikum v PNP indikováno dle pravidla „podat trombolytickou terapii všem pacientům u kterých lékař ZZS předpokládal kardiální příčinu“ zástavy oběhu (tj. bez bližší specifikace zda se jedná o AIM) a u plicní embolie, pravděpodobně by bylo trombolytikum podáno 153 pacientům (74+79). Z těchto 153 pacientů by pouze 90 pacientům bylo indikováno správně (55+35); 63 pacientům by bylo indikováno chybně (FP: 17+2 a TN: 33+11); 7 (FN) pacientům by trombolytikum nebylo indikováno, ačkoli by mohlo a 51 pacientům by správně indikováno nebylo (TN: 8+43).

Na druhé straně, pokud by v námi sledované skupině bylo trombolytikum indikováno pouze pacientům u kterých lékař v PNP předpokládal diagnózu AIM nebo PE“, pravděpodobně by trombolytikum bylo podáno pouze 74 pacientům. Z toho 55 pacientům ze 74 správně a 19 pacientům chybně (FP: 17+2), 42 pacientům by trombolytikum indikováno



nebylo, ačkoli by mohlo být (FN: 35+7) a 95 pacientům by správně trombolitikum indikováno nebylo (33+11+8+43)

Každá z cest má své nevýhody a výhody. První způsob je více senzitivní (senzitivita 0.928, specificita 0.447) a je spojeno s velkým rizikem nesprávné indikace trombolytické terapie (29.9% z celkového počtu 211 pacientů). Ale riziko, že trombolitikum nebude podáno v případě, kdy by mělo být, je nízké. Při použití druhého, více specifického způsobu je riziko nesprávné indikace trombolytické terapie značně nižší (9% ze všech případů zahrnuje 17 případů zařazených do skupiny „kardiální\_nonTL“, kde by riziko vedlejších účinků bylo nízké a pouze dva pacienti ze skupiny „nekardiální“, kde by riziko závažných vedlejších účinků bylo vysoké. Na druhé straně riziko pacientů, kteří by mohli obdržet trombolytickou terapii, ale nedostali by ji, bylo vyšší (19.9%). Analýza „Crosscheck tabulkami“ ukázala, že rozhodnutí o postupu z pohledu riziko versus benefit bylo tedy velmi obtížné.

#### **3.1.4. Závěry**

Schopnost lékařů správně stanovit příčinu náhlé zástavy oběhu již během resuscitace by byla prospěšná, ale stanovení přesné příčiny zástavy oběhu není vždy během resuscitace možné.

Studie poukázala na to, že porovnávání předpokládané příčiny NZO s konečnou diagnózou, stanovenou kliniky, nebo pathology, by mělo být prováděno vždy pro každého pacienta individuálně, nikoli pouze porovnáním souhrnných čísel celé sledované skupiny, protože druhý způsob může vést k falešně dobrým výsledkům.

Studie představuje „Crosscheck tabulky“ (tabulky „křížové shody“ stanovené diagnózy), které názorně zobrazují diagnózy stanovené lékařem ZZS ve vztahu k diagnózám stanoveným lékaři v nemocnici (kliniky/pathology). Na průsečnici sloupce a řádku je pro sledovanou diagnostickou skupinu zvýrazněna diagnostická shoda. „Crosscheck tabulky“ byly vyvinuty v rámci této studie jako užitečný nástroj pro snadné provádění „křížové shody“ mezi diagnózou lékařů ZZS a diagnózou lékařů nemocnic (kliniků nebo patologů) u souborů s velkým počtem pacientů.

Studie diskutuje dva možné způsoby podání trombolytika ve vztahu nedávno ukončené studii TROICA.

Výsledky této práce byly přijaty k publikaci v časopise Resuscitation. Článek v původní přijaté verzi je přiložen v příloze této dizertační práce.

## **3.2. Kapnometrie při kardiopulmonální resuscitaci v podmínkách záchranné služby**

### **3.2.1. Metody**

Hlavním cílem této práce bylo analyzovat změny hladin  $P_{ET}CO_2$  v okamžicích blízkých okamžiku ROSC s konečným cílem stanovit, zda vzestupu hladin  $P_{ET}CO_2$  může být využito jako věrohodného ukazatele obnovení oběhu.  $P_{ET}CO_2$  bylo měřeno kontinuálně v průběhu resuscitace poskytované pacientům u kterých došlo k zástavě oběhu mimo nemocnici. Pacienti byli resuscitováni lékaři Zdravotnické záchranné služby hl. města Prahy (ZZSHMP).

#### **3.2.1.1. Design studie**

Prospektivní případová studie analyzující záznamy hladin  $P_{ET}CO_2$  dvou krajních možností výsledku resuscitace v přednemocniční péči u pacientů intubovaných, s konstantní plicní ventilací.

První skupina zahrnovala pacienty úspěšných resuscitací s jediným nekomplikovaným ROSC následovaným stabilní spontánní cirkulací.

Druhá skupina zahrnovala pacienty neúspěšných resuscitací, kde nedošlo k žádným známkám obnovení oběhu.

Záměrem studie bylo shromáždit data od 70-ti pacientů s ROSC následně transportovaných do nemocnice a 70-ti pacientů bez známek obnovení oběhu, kteří zemřeli na místě zástavy oběhu.

### **3.2.1.2. Etika**

Etická komise ZZSHMP akceptovala protokol studie a souhlasila s nepožadováním informovaného souhlasu pacienta před zahájením péče vzhledem k tomu, že pacienti zahrnutí do studie v okamžiku zahájení péče byli v bezvědomí (v klinické smrti) a proces potřebný ke sběru dat nijak neovlivňoval použité postupy a obvykle poskytovanou péči.

### **3.2.1.3. Sběr dat**

Při zahájení ALS byla u všech pacientů co nejdříve provedena endotracheální intubace a nastaven ventilační režim a nastavené ventilační parametry byly udržovány konstantní po celou dobu měření, abychom se vyvarovali zkreslení hodnot  $P_{ET}CO_2$  způsobených změnami alveolární ventilace. Použit byl automatický dýchací přístroj Oxylog 2000 (Dräger Medical AG & Co. KG, Germany). Byl podáván 100% kyslík ( $FiO_2$  1.0) a ventilační parametry se u jednotlivých pacientů pohybovaly v rozmezích: dechový objem (TV - tidal volume) 7-10 ml/kg, dechová frekvence (RR - respiratory rate) 8-12 /min.

Sběr dat probíhal v letech 2004 – 2006. Resuscitace byly prováděny v souladu s platnými doporučeními Evropské rady pro resuscitaci z roku 2000 a následně z roku 2005 včetně doporučení pro farmakoterapii a kontrolu pulzu (ERC Guidelines, 2000; ERC Guidelines, 2005). (Poznámka: Doporučení „The European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation“ jsou aktualizována každých pět let.)

Na sběru dat se podílelo dvanáct lékařů, specialistů v oboru anesteziologie a resuscitace nebo urgentní medicína, zručných v endotracheální intubaci a poskytování rozšířené neodkladné resuscitace (ALS), kteří souhlasili se striktním protokolem včetně použití konstantní plicní ventilace automatickým přístrojem v průběhu resuscitace a užitím módu asynchronní ventilace/komprese v průběhu resuscitace (ERC Guidelines, 2000; ERC Guidelines, 2005).

Hodnoty  $P_{ET}CO_2$  byly kontinuálně sledovány lékařem zdravotnické záchranné služby (ZZS) a také byly každou sekundu nahrávány na paměťovou kartu (PCMCIA - Personal Computer Memory Card Association; Pretec, Flash 4MB). Průběh resuscitace byl monitorován multifunkčním přístrojem "Zoll M Series" (ZOLL Medical Corporation, USA).

Tento přístroj umožňuje kontinuální zobrazení a nahrávání hodnot  $P_{ET}CO_2$  (kPa nebo mmHg) a dechové frekvence (RR – respiratory rate) za použití senzoru infračerveného záření metodou „mainstream“ (Single solid infrared CapnoStat mainstream  $CO_2$  - Respirationics Novametrix, Inc., USA). Čidlo kapnometru bylo kalibrováno každé ráno při zahájení směny.

Jako okamžik obnovení spontánní cirkulace (ROSC) byl stanoven okamžik, kdy při přerušených hrudních kompresích, byl lékařem ZZS detekován hmatný pulz (obvykle na arteria carotis), na EKG křivce byl zaznamenán organizovaný rytmus a následně byl měřitelný krevní tlak (ERC Guidelines, 2000; ERC Guidelines, 2005). Čas, kdy byl hmatný pulz zjištěn poprvé, byl zaznamenán na EKG záznam a tento čas byl použit jako čas nula pro následné „off-line“ analýzy celého záznamu rozšířené neodkladné resuscitace pacientů u kterých došlo k ROSC.

Hrudní komprese byly prováděny o frekvenci 100/min a to nezávisle na prováděné umělé plicní ventilaci „režim - asynchronní ventilace/komprese“ (ERC Guidelines, 2000; ERC Guidelines, 2005).

Kontrola pulzu byla prováděna v souladu s platnými doporučeními každé dvě minuty s výjimkou situace, kdy došlo k náhlému vzestupu  $P_{ET}CO_2$ , v tomto případě byla kontrola pulzu provedena okamžitě.

Vstupní kritéria: Celý průběh resuscitace nahráný na paměťové kartě bez ohledu na věk pacienta, příčinu zástavy oběhu, první zachycený EKG rytmus, kvalitu laické KPR a ostatní okolnosti resuscitace. Z výše uvedených záznamů byly vybrány ty případy u kterých došlo k ROSC následovaném stabilní spontánní cirkulací a doba nahrávky  $P_{ET}CO_2$  byla delší než 6 minut před ROSC a 6 minut po ROSC (59 pacientů) a dále nahrávky případů, u kterých v průběhu celé resuscitace nedošlo k žádným známkám obnovení spontánního oběhu a nahráný záznam  $P_{ET}CO_2$  byl delší než 15 minut (49 pacientů). Vstupní kritéria splnilo 108 pacientů.

Vylučovací kritéria: Vyloučeny byly záznamy, u kterých došlo ke znečištění čidla, kontaminaci čidla krví a záznamy pacientů, kterým byl v průběhu resuscitace podán natrium bikarbonát ( $NaHCO_3$ ). Z celkových 140 bylo dále vyřazeno 32 záznamů těch pacientů u kterých sice došlo k ROSC, ale následně byl spontánní oběh nestabilní a došlo k další zástavě oběhu a to jedenkrát nebo opakovaně.

### 3.2.1.4. Analýza dat

Do databáze resuscitací byly u každého pacienta zaznamenány informace týkající se věku, pohlaví, prvního zachyceného EKG rytmu, zda došlo k zástavě oběhu za přítomnosti svědků či ne, zda byla či nebyla prováděna laická KPR, jaká byla pravděpodobná příčina zástavy oběhu a jaký byl konečný výsledek resuscitace (nepřežití/přežití-kvalita).

$P_{ETCO_2}$  bylo měřeno kontinuálně v průběhu resuscitace. Následně byly záznamy  $P_{ETCO_2}$  analyzovány ve dvou skupinách: ve skupině pacientů, u kterých došlo k jedinému ROSC následovaném stabilní spontánní cirkulací (SC) a ve skupině, kde nedošlo k žádným známkám ROSC a zemřeli na místě zástavy oběhu. Ve skupině pacientů s úspěšnou resuscitací byla dále shromážděná data použita k porovnání hladin  $P_{ETCO_2}$  v časovém intervalu, kdy byly prováděny hrudní komprese, ve vztahu k hladinám  $P_{ETCO_2}$  během spontánní cirkulace pacienta po ROSC.

Z kontinuální nahrávky celé resuscitace u skupiny pacientů s ROSC byly hodnoty  $P_{ETCO_2}$  utříděny následovně. *Před ROSC*: průměrná hodnota – průměrná hodnota v časovém intervalu, kdy byly prováděny hrudní komprese; iniciální hodnota - první hodnota naměřená při zahájení resuscitace; finální hodnota – poslední naměřená hodnota časového intervalu, kdy byly prováděny hrudní komprese; maximální hodnota – nejvyšší hodnota v časovém intervalu, kdy byly prováděny hrudní komprese; minimální hodnota – nejnižší hodnota naměřená v časovém intervalu, kdy byly prováděny hrudní komprese. *Okamžik ROSC* – hodnoty  $P_{ETCO_2}$  naměřené v okamžiku, kdy byl poprvé zjištěn hmatný pulz. *Po ROSC*: průměrná hodnota – průměrná hodnota časového intervalu od ROSC do poslední naměřené hodnoty před předáním do nemocnice; iniciální hodnota – hodnota naměřená hodnota dvě minuty po okamžiku ROSC; finální hodnota – poslední hodnota naměřená před předáním pacienta do nemocnice; maximální hodnota – nejvyšší hodnota naměřená v časovém intervalu spontánní cirkulace; minimální hodnota – nejnižší hodnota naměřená v časovém intervalu spontánní cirkulace.

Hodnoty  $P_{ETCO_2}$  pro skupinu pacientů, bez známek obnovení spontánní cirkulace ROSC byly utříděny takto: průměrná hodnota – průměr hodnot naměřených během celé resuscitace; iniciální hodnota – první hodnota naměřená při zahájení resuscitace; finální hodnota – hodnota naměřená v okamžiku, kdy došlo k rozhodnutí ukončit resuscitační úsilí;

maximální hodnota – nejvyšší hodnota naměřená během resuscitace, minimální hodnota – nejnižší hodnota naměřená v průběhu resuscitace.

Vzhledem k tomu, že studie byla především zaměřena na hledání odpovědi na otázku, zda náhlý vzestup hodnot  $P_{ET}CO_2$  může být použit jako časný indikátor obnovení spontánního oběhu, všechny záznamy  $P_{ET}CO_2$  byly dále analyzovány ve dvouminutových intervalech (krocích) následujícím způsobem. Nejčastěji se vyskytující hodnota (modus) každého dvouminutového intervalu byla testována vůči předem stanoveným „prahovým hodnotám vzestupu“ 2, 5, 10, 15 a 20 mmHg a porovnáována s hodnotami předchozího dvouminutového intervalu. Případy, kdy byl vzestup roven nebo větší než prahová hodnota a současně bylo diagnostikováno ROSC, byly označeny jako „True positive“. Případy, kdy došlo k vzestupu, ale nedošlo k ROSC, byly označeny jako „False positive“. Jako „False negative“ byly označeny případy, kdy nedošlo k vzestupu hodnot, ale došlo k ROSC. Jako „True negative“ byly označeny případy, kdy nedošlo ani k vzestupu hodnot a ani k ROSC ve sledovaném dvouminutovém intervalu.

### **Statistika:**

Průměrná hodnota a směrodatná odchylka naměřených hodnot  $P_{ET}CO_2$  záznamů 59 pacientů před a po ROSC byla porovnána párovým t-testem za použití GraphPad Prism version 4.00 for Windows (GraphPad Software, Inc., San Diego California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)). U druhé skupiny pacientů 49 pacientů byla kalkulována pouze průměrná hodnota a směrodatná odchylka pro každého pacienta.

### **3.2.2. Charakteristické kazuistiky**

#### **3.2.2.1. Změny hladin $P_{ET}CO_2$ během epizody komorové tachykardie**

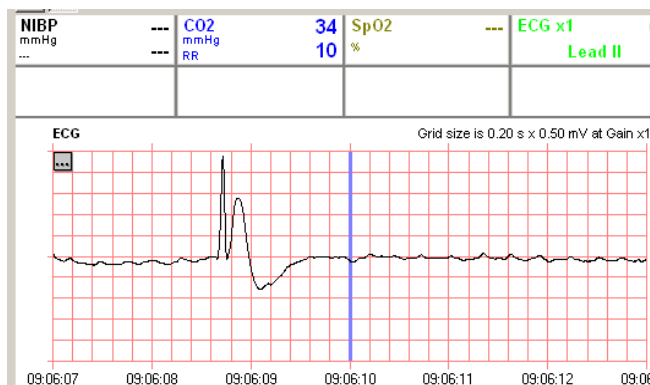
Muž 72 let byl nalezen přítelkyní bez známek života v zimním období na zahradě. Byl promodralý, nedýchal, nereagoval na podněty. Nablízku se nacházeli mladí náhodní svědci, schopní poskytnout kvalitní první pomoc, kteří okamžitě zahájili masáž srdeční a volali záchrannou službu. Na místo přijíždí jako první posádka RZP (bez lékaře), která pokračuje v resuscitaci.

Níže je uveden přehled změn  $P_{ET}CO_2$  během jedné epizody komorové tachykardie, ke které došlo v průběhu ošetření po příjezdu lékaře RLP a ukázky digitálních záznamů ze kterých byly hodnoty  $P_{ET}CO_2$  zpracovávány.

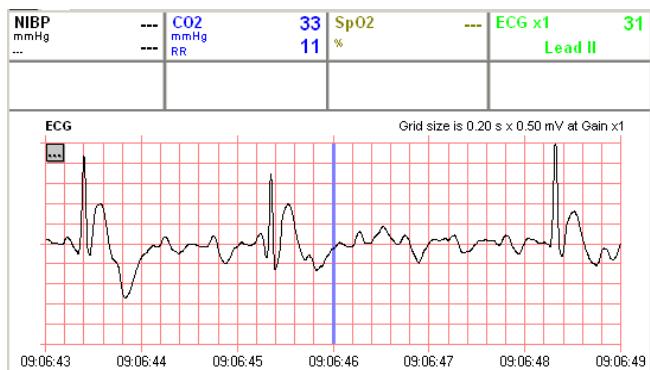


9:04:47

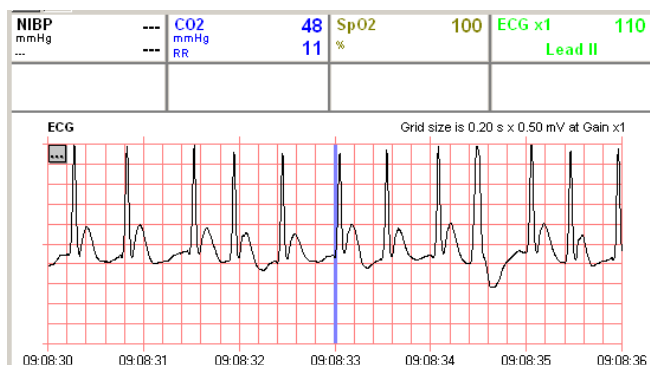
9:06:08



9:06:43



9:08:31



Na místě jako první posádka RZP, provedena první defibrilace (DF) (elektronický záznam první defibrilace není k dispozici)

Obrázek 7

Stav pacienta po úspěšné defibrilaci RZP, intubaci provedené lékařem a zahájení UPV s konstantními ventilačními parametry:

RR (dechová frekvence) 10/min

**P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 34 mmHg**

SpO<sub>2</sub> neměřitelné

(Neměřitelné SpO<sub>2</sub>, HR<20 svědčí o nedostatečné účinnosti spontánní cirkulace, proto pokračováno v masáži srdeční.)

Podán: Adrenalin 2mg ET

Obrázek 8

RR 11/min

**P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 33 mmHg**

SpO<sub>2</sub> neměřitelné

Zajištěn i.v. vstup F 1/1

Atropin 1 mg i.v.

(Neměřitelné SpO<sub>2</sub>, HR 31 a klesající PETCO<sub>2</sub> svědčí o nedostatečné účinnosti spontánní cirkulace, proto pokračováno v masáži srdeční.)

Obrázek 9

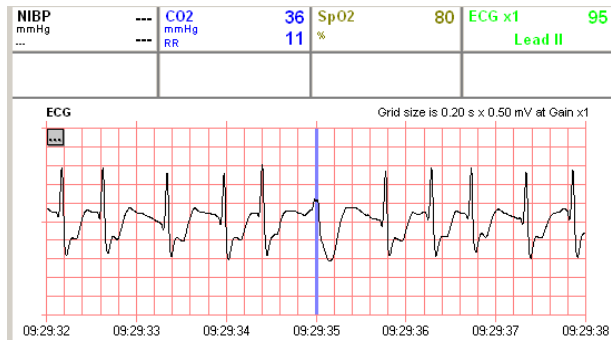
ROSC – Obnovení účinné spontánní cirkulace s hmatným periferním pulzem a zřetelným vzestupem P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>.

RR 11/min

**P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 48 mmHg**

SpO<sub>2</sub> 100%

9:29:33



**Obrázek 10**

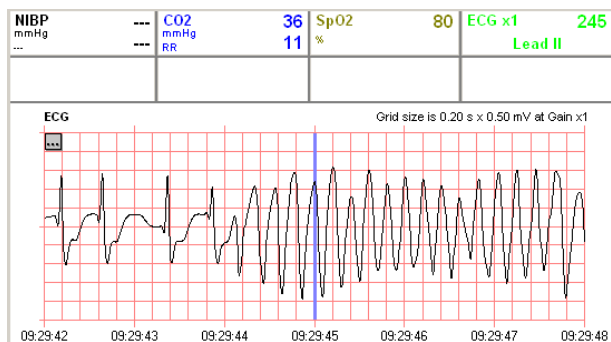
Fibrilace síní, deprese ST, jedna komorová extrasystola

RR 11/min

$P_{ET}CO_2$  36 mmHg

SpO<sub>2</sub> 80%

9:29:42



**Obrázek 11**

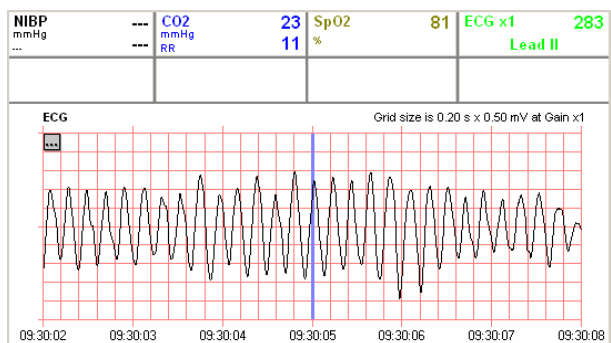
Začátek komorové tachykardie torsades de pointes

RR 11/min

$P_{ET}CO_2$  36 mmHg

SpO<sub>2</sub> 80%

9:30:02



**Obrázek 12**

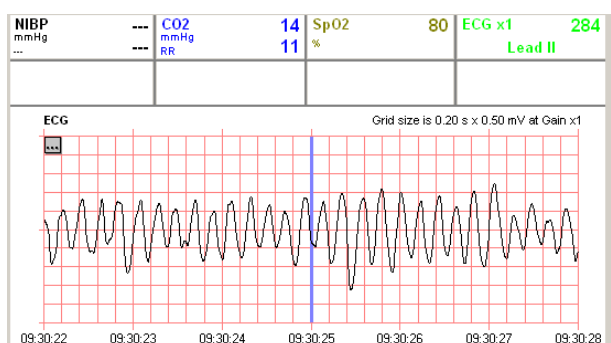
Komorová tachykardie torsades de pointes

RR 11/min

$P_{ET}CO_2$  23 mmHg

SpO<sub>2</sub> 81%

9:30:22



**Obrázek 13**

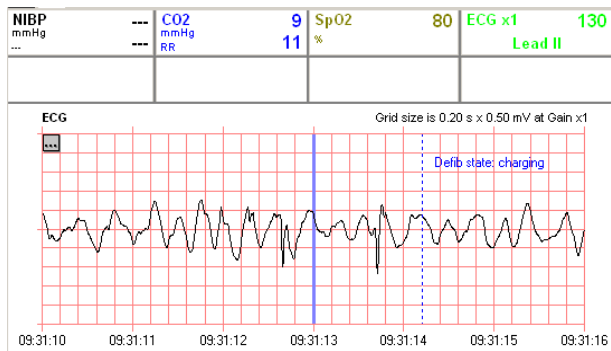
Komorová tachykardie torsades de pointes

RR 11/min

$P_{ET}CO_2$  23 mmHg

SpO<sub>2</sub> 81%

9:31:11



Obrázek 14

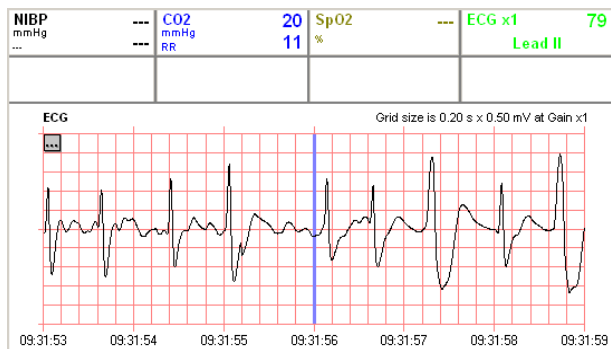
Fibrilace komor

RR 11/min

$P_{ET}CO_2$  14 mmHg

SpO<sub>2</sub> 80%

9:31:54



Obrázek 15

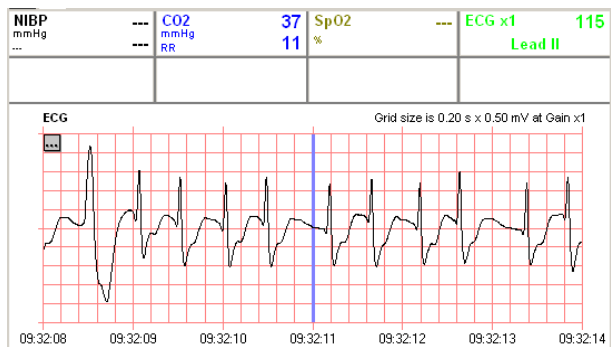
Fibrilace síní a komorové extrasystoly – po úspěšné defibrilaci

RR 11/min

$P_{ET}CO_2$  20 mmHg

SpO<sub>2</sub> neměřitelné

9:32:08



Obrázek 16

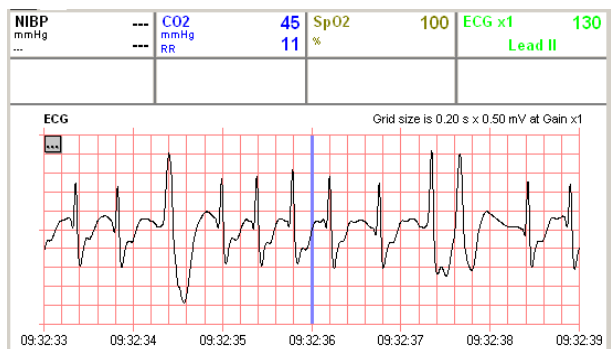
Fibrilace síní a komorová extrasystola

RR 11/min

$P_{ET}CO_2$  37 mmHg

SpO<sub>2</sub> neměřitelné

9:32:33



Obrázek 17

Fibrilace síní a komorové extrasystoly

RR 11/min

$P_{ET}CO_2$  45 mmHg

SpO<sub>2</sub> 100%

Stav pacienta stabilizován

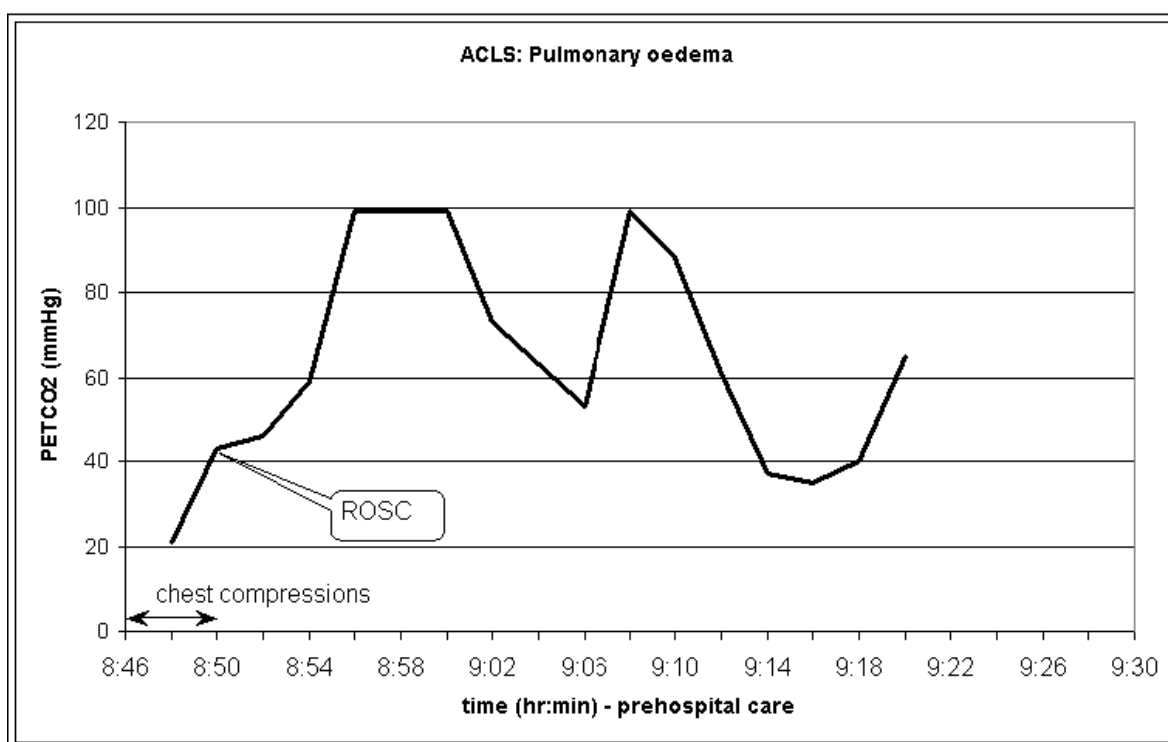
Závěr: Kazuistika názorně ukazuje vliv kvality cirkulace na hodnoty  $P_{ET}CO_2$ .

### 3.2.2.2. Změny hladin $P_{ET}CO_2$ : Plicní edém a chronická renální insuficience

Pohlaví a věk:	žena, 67 let
První zachycený EKG rytmus:	isoelektrická linie
Konečná diagnóza:	plicní edém a chronická renální insuficience
Konečný výsledek:	po hospitalizaci propuštěna bez neurologického deficitu

#### Informace dodatečně získané na JIP:

Pacientka trpí chronickou renální insuficiencí, je anurická, 3x týdně chodí na dialýzu. Před třemi lety prodělala první zástavu oběhu s úspěšnou resuscitací.



**Obrázek 18** Legenda: První naměřená hodnota  $P_{ET}CO_2$  21 mmHg (2,79 kPa) byla následována vzestupem hodnot po zahájení resuscitace. K dalšímu signifikantnímu vzestupu  $P_{ET}CO_2$  došlo po okamžiku ROSC. K sestupu hodnot  $P_{ET}CO_2$  v intervalu mezi 9:00 – 9:06 hod. došlo ve chvíli, kdy byla pacientka transportována ze schodů v poloze dolními končetinami vpřed (dolů). Po uvedení pacientky zpět do horizontální polohy, hodnoty  $P_{ET}CO_2$  opět vystoupily do supranormálních hodnot

## Zpětná vazba pro poskytovatele resuscitace vyplývající z hodnot $P_{ET}CO_2$

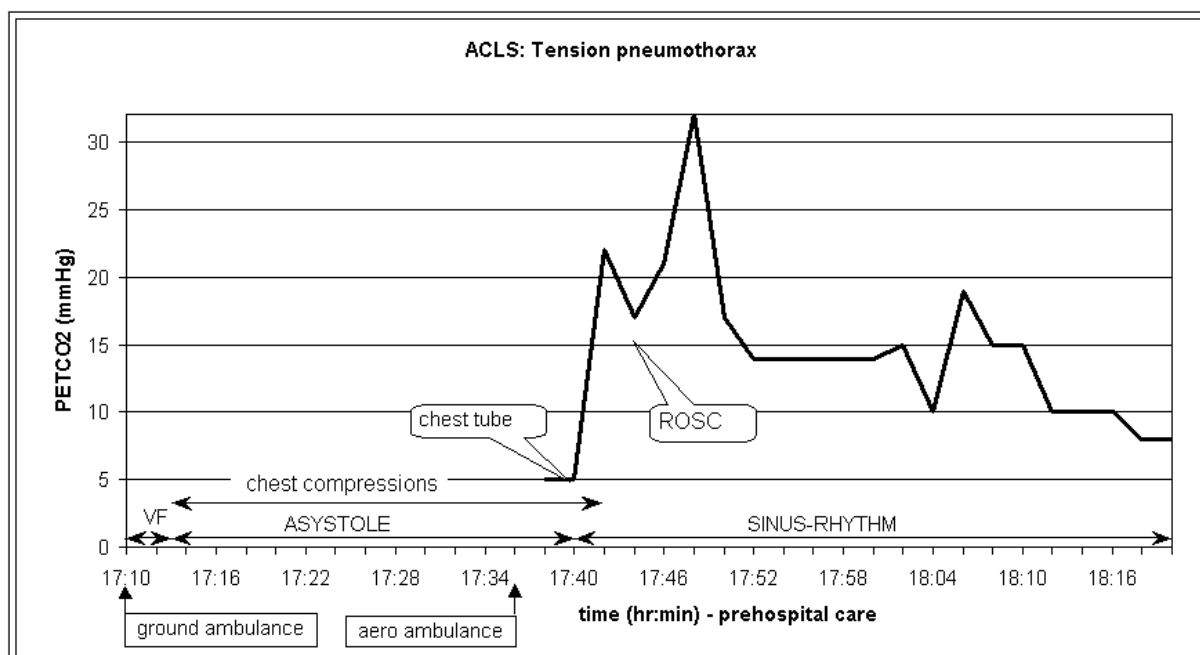
Po počáteční hodnotě 21 mmHg dochází ke zřejmému vzestupu hodnot  $P_{ET}CO_2$ , což svědčí o účinnosti úvodních resuscitačních postupů. Dále je na grafu zřejmý signifikantní vzestup  $P_{ET}CO_2$  po okamžiku ROSC. Změna polohy těla pacientky, která způsobila náhlou redistribucí krve do dolní poloviny těla a kompromitovala plicní perfuzi, způsobila pokles hladin  $P_{ET}CO_2$ .

### Průběh resuscitace:

8:40:00	<i>Tísňová výzva:</i> dušnost (několik vteřin po zahájení hovoru na tísňové lince volající udává, že pacientka ztratila vědomí a přetrvávají terminální dechy)
8:46:00	na místě události čtyřčlenný tým ZZS včetně lékaře <i>Stav pacientky:</i> sedící v křesle, hluboké bezvědomí, bezdeší, mydriáza, asystolie, laická KPR před příjezdem ZZS nebyla zahájena. <i>Anamnéza dle svědka příhody:</i> pacientka celou noc nespala, udávala dušnost trvající mnoho hodin, pacientka užívá řadu léků – svědek neví jaké. <i>Postup ZZS:</i> pacientka uložena do horizontální polohy, zahájeny hrudní komprese, provedena intubace (při intubaci laryngální reflexy nejsou přítomny) a zahájena UPV.
8:47:20	zahájena monitorace $P_{ET}CO_2$
8:48:04	adrenalin 2 mg i.v.
8:49:25	EKG: AV blok III. stupně, podán atropine 1mg i.v.
8:50:03	ROSC: EKG - sinusový rytmus, hmatný periferní pulz
8:54:30	obnovení spontánní dechové aktivity (podána hypnotika a svalová relaxace)
8:55 - 9:30	transport do nemocnice, během transportu pacientka hemodynamicky stabilní.
9:30	předání na jednotku intenzivní péče (JIP)
14:00	obnoveno vědomí
18:00	pacientka extubována

### 3.2.2.3. Změny hladin $P_{ET}CO_2$ : Pneumothorax

Pohlaví a věk: muž, 22 let  
První zachycený EKG rytmus: komorová fibrilace  
Konečná diagnóza: polytrauma a tenzí pneumotorax  
Konečný výsledek: exitus 8 hodin po přijetí do nemocnice



**Obrázek 19** Legenda: První naměřená hodnota  $P_{ET}CO_2$  5 mmHg (0,66 kPa) byla velmi nízká a nedošlo k signifikantnímu vzestupu po zahájení úvodních resuscitačních postupů. K vzestupu  $P_{ET}CO_2$  na hodnoty 22 - 40 mmHg (2,93 – 5,33 kPa) a ROSC došlo až po zavedení hrudního drénu. Nicméně velmi brzy poté došlo k opětovnému snížení hodnot  $P_{ET}CO_2$  a hodnoty nadále setrvaly nízké.

#### Zpětná vazba pro poskytovatele resuscitace vyplývající z hodnot $P_{ET}CO_2$ :

Velmi nízké hodnoty  $P_{ET}CO_2$  setrávající i po zahájení úvodních resuscitačních postupů upozorňují na pravděpodobnou existenci velmi závažného problému (např.: dlouhý časový interval od zástavy běhu do zahájení resuscitace, hypotermie, chybná intubace, nepřiměřená ventilace, velmi nízký srdeční výdej, chyba měření). V případě tenzního pneumotoraxu mohou být nízké hladiny  $P_{ET}CO_2$  způsobeny velmi nízkým srdečním výdejem

způsobeným nedostatečným žilním návratem při použití objemem řízené umělé plicní ventilace.

### **Průběh resuscitace:**

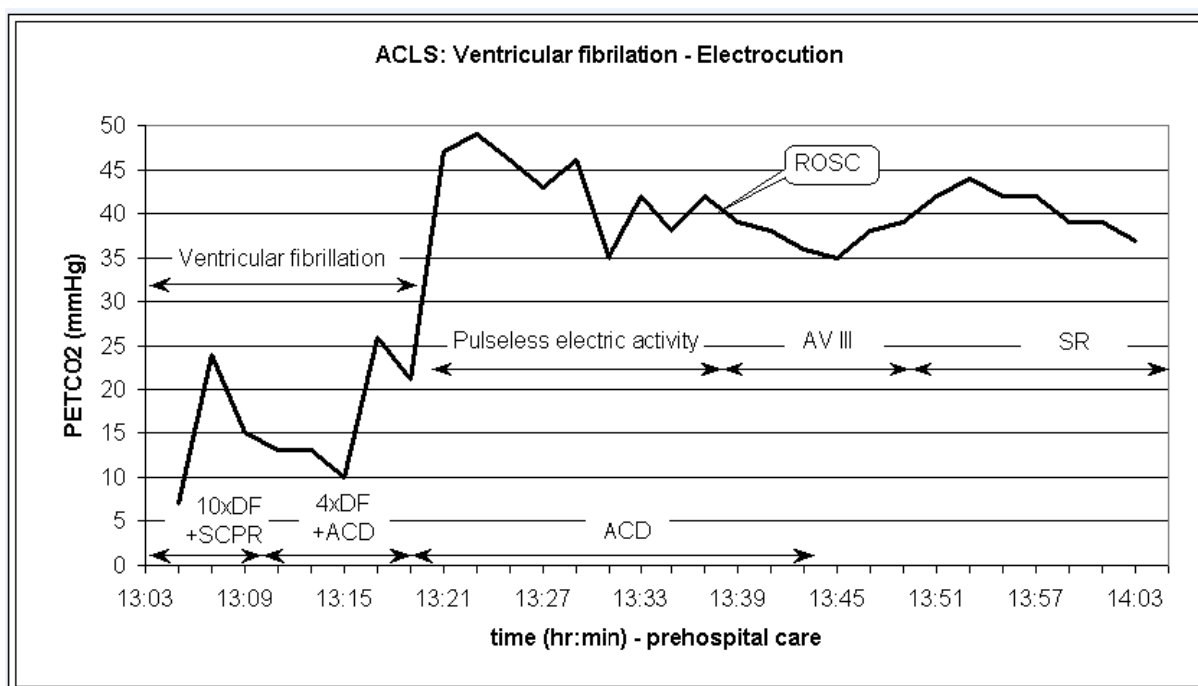
- 16:54 Tisňová výzva: dopravní nehoda, mladý muž
- 17:10 První tým ZZS na místě nehody požaduje leteckou záchrannou službu (LZS)  
*Stav pacienta:* ležící, hluboké kóma, bezdeší, mydriáza,  
*Anamnéza dle svědků:* oběť dopravní nehody (řidič motocyklu), nalezen nedaleko silnice v odlehle oblasti, okolnosti nehody nejsou známé  
*Postup prvního týmu ZZS:* EKG – komorová fibrilace, mydriáza bez fotoreakce, neprodleně provedena defibrilace, po defibrilaci asystolie, zahájeny komprese hrudníku, provedena intubace, zahájena UPV, podán adrenalin 3x2mg i.v., Solu Medrol (pro suspektní poranění páteře a míchy), podán hydroxyethylškrob (pro hemorrhagický šok). Všechny uvedené intervence bez efektu.
- 17:36 Tým letecké záchranné služby na místě nehody
- 17:36 - 17:40 *Postup druhého týmu ZZS-LZS:* pokračováno v hrudních kompresích, poslechem plic zjištěno oslabené dýchání vpravo a téměř neslyšné dýchání vlevo, proto upravena pozice endotracheální rourky – bez efektu, provedena reintubace – také bez efektu
- 17:38 zahájení monitorace  $P_{ET}CO_2$
- 17:40 vysloveno podezření na pneumotorax
- 17:42 zaveden hrudní drén do levého hemithoraxu
- 17:43 adrenalin 2 mg i.v
- 17:44 ROSC
- 17:47 sinusový rytmus hmatný centrální i periferní pulz
- 17:47 - 18:20 pacient byl letecky transportován do vzdálené nemocnice, během transportu byl hemodynamicky nestabilní, proto byl během transportu podáván dopamin v infuzi, noradrenalin frakcionovaně, krystaloidy (500 ml F 1/1, 500 ml R 1/1), dále Haemacell 1000 ml a Hydroxyethylamin 10% 500 ml.
- 18:20 pacient předán v nemocnici (8 hodin po předání exitus)

### 3.2.2.4. Změny hladin $P_{ET}CO_2$ : Úraz elektrickým proudem

Pohlaví a věk:	muž, 17 let
První zachycený EKG rytmus:	komorová fibrilace
Konečná diagnóza:	úraz elektrickým proudem a rozsáhlá popálenina hrudníku a pravé paže
Konečný výsledek:	po hospitalizaci propuštěn bez neurologického deficitu

#### Informace získané dodatečně z JIP:

Při přijetí pacienta na JIP byla ejekční frakce myokardu 40%, popáleniny stupně IIA a IIB na 13% tělesného povrchu. Pacient byl extubován 4. den po příhodě a plné vědomí obnoveno 6 dní po příhodě.



**Obrázek 20** Legenda: První naměřená hodnota byla nízká, ale po zahájení úvodních resuscitačních postupů velmi rychle došlo k vzestupu hladin  $P_{ET}CO_2$ , které následně opět poklesly. Po změně hrudních kompresí ze standardních na komprese kardiopumpou (ACD) došlo k vzestupu hladin  $P_{ET}CO_2$ . K organizovanému EKG rytmu (PEA) bez hmatného pulzu došlo v devatenácté minutě resuscitace (13:21 hod.) po čtrnácté defibrilaci a hodnoty vystoupily až k fyziologickým hodnotám tj. kolem 40 mmHg.



## Zpětná vazba pro poskytovatele resuscitace vyplývající z hodnot $P_{ET}CO_2$ :

První naměřená hodnota  $P_{ET}CO_2$  byla nízká, ale náhlý vzestup hodnot svědčil pro dobrou účinnost úvodních resuscitačních postupů. Následný pokles byl velmi pravděpodobně způsoben opakovaným přerušováním hrudních kompresí z důvodů opakovaných defibrilací. Změna hrudních kompresí ze standardních na komprese kardiopumpou způsobila vzestup  $P_{ET}CO_2$ . V časovém intervalu, kdy po poslední defibrilaci došlo k organizovanému EKG rytmu bez hmatného pulzu, pokles hladin při přerušení hrudních kompresí vedl tím k podpoře neúčinné spontánní cirkulace a pokračování v ACD hrudních kompresích až do doby obnovení účinného spontánního oběhu s hmatným centrálním i periferním pulzem. Je to příklad resuscitace, kdy uspokojivé hladiny  $P_{ET}CO_2$  podporovaly resuscitační tým k pokračování v resuscitačním úsilí, navzdory dlouhému časovému intervalu (36 minut) po který zástava spontánního oběhu přetrvávala.

## Průběh resuscitace:

12:58	výzva: Úraz elektrickým proudem, mladý muž
13:03	Na místo nehody přijíždí jako první tým posádka RZP. <i>První pomoc svědky zástavy:</i> odpojen přívod elektrického proudu, pacient vyproštěn z rozvodny elektrického proudu, volána ZZS, zahájena účinná laická KPR – komprese hrudníku RZP pokračuje v kompresích hrudníku a UPV samorozpínacím vakem
13:04	Příjezd lékaře ZZS na místo nehody <i>Stav pacienta:</i> ležící v horizontální poloze, hluboké kóma, bezdeší, mydriáza a obleněnou reakcí zornic na osvit, prováděna KPR týmem RZP, rozsáhlá popálenina hrudníku a pravé paže, EKG: nízkovlnná komorová fibrilace <i>Anamnéza dle svědků:</i> úraz elektrickým proudem 22kV v rozvodně elektrického proudu.
13:04 – 13:06	<i>Postup týmu s lékařem ZZS:</i> pokračováno ve standardních hrudních kompresích, provedena intubace, i.v. vstup zajištěn cestou vena jugularis externa, adrenaline 2 mg do endotracheální rourky a 2 mg i.v., EKG monitor: nízkovlnná komorová fibrilace, 3x defibrilace (a biphasic shock) neúspěšná, mydriáza s přítomnou obleněnou reakcí na osvit, dále adrenaline 2 mg i.v.
13: 05	zahájení monitorace $P_{ET}CO_2$ – první hodnota 7 mmHg (0,93 kPa)
13:06 - 13:20	zahájena UPV automatickým přístrojem a konstantními ventilačními parametry, i.v. podán amiodaron, mesocain, bikarbonát a $MgSO_4$ , vzhledem k přetrvávající komorové fibrilaci provedeno dalších 11 defibrilací, poslední ve 13:38 byla úspěšná
13:10	standardní hrudní komprese nahrazeny kompresemi kardiopumpou (aktivní komprese / dekomprese (ACD) /decompression
13:20 - 13:38	EKG- organizovaný rytmus bez hmatného pulzu – PEA (pulse-less electrical activity), mydriáza, pokračováno ve farmakoterapii: atropin 1 mg, noradrenalin frakcionovaně, infuze s dopaminem, objemová náhrada infuzními roztoky (F 1/1 500 ml, H 1/1 500 ml, gelofusine 500 ml). Vzhledem

k tomu, že nebyl hmatný centrální pulz a také proto, že při přerušení hrudních kompresí okamžitě docházelo k poklesu hladin  $P_{ET}CO_2$ , byla spontánní cirkulace vyhodnocena jako nedostatečná a bylo pokračováno v ACD kompresích hrudníku kardiopumpou

13:38 k obnovení oběhu ROSC s účinnou spontánní cirkulací došlo po 35 minutách

13:42 - 14:05 transport do nemocnice

### 3.2.3. Výsledky

Hlavním cílem této práce bylo analyzovat změny hladin  $P_{ET}CO_2$  v okamžicích blízkých okamžiku ROSC s konečným cílem stanovit, zda vzestupu hladin  $P_{ET}CO_2$  může být využito jako věrohodného ukazatele obnovení oběhu.

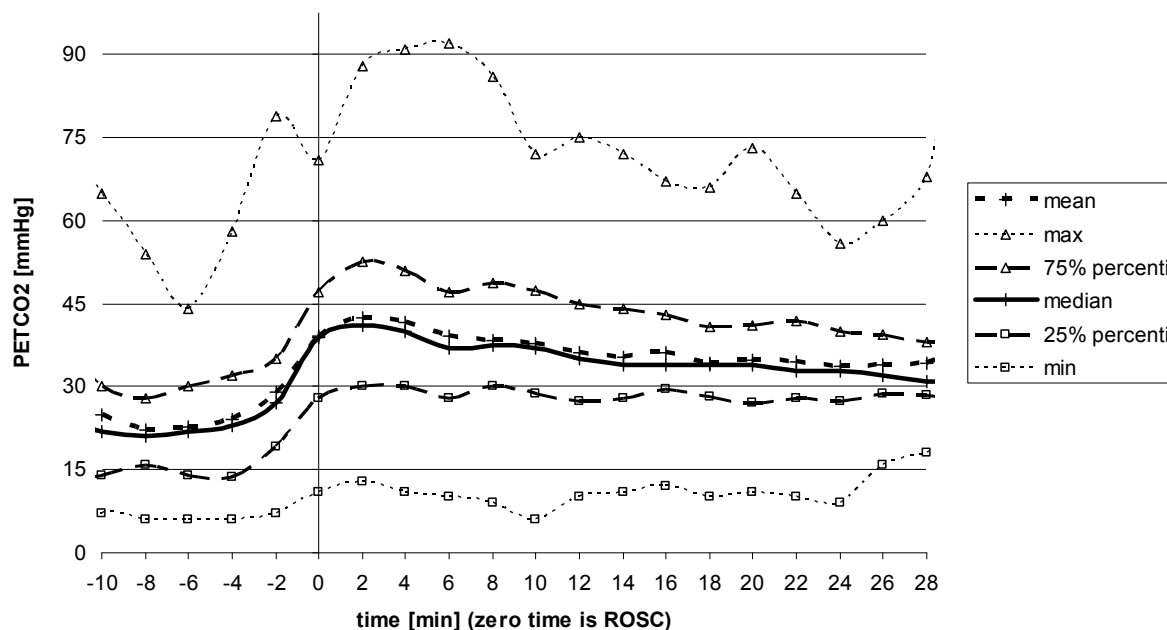
V tabulce 7 jsou uvedeny obecné informace o 108 analyzovaných případech rozdělených do dvou skupin.

		Předáno do nemocnice	Zemřeli před předáním do nemocnice
<b>Celkový počet</b>	<b>108</b>	<b>59</b>	<b>49</b>
<b>Pohlaví</b>	Muži	41	40
	Ženy	18	9
<b>Věk</b>	Od - Do	0.5 - 90	0.5 - 92
	Průměr	58	62
<b>Tělesná hmotnost</b> kg	Od - Do	6 - 140	5 - 120
	Průměr	83	83
<b>EKG Rytmus</b> (při zahájení KPR)	AS	32	30
	PEA	7	5
	VF/VT	20	14
<b>Svědci zástavy</b>	ANO	48	37
	NE	11	12
<b>Laická KPR</b>	ANO	31	23
	NE	28	26
<b>Laická defibrilace</b>	ANO	0	0
	NE	59	49
<b>Etiologie</b> stanovená lékařem ZZS	Kardiální	39	39
	Nekardiální	17	8
	Trauma	3	2
	Nestanoveno	0	0
<b>Přežití</b> <b>a kvalita života</b> CPC (1-5) jeden rok po KPR	1_normalní kvalita života	6	0
	2_nevýznamný handicap	4	0
	3_závažný handicap	8	0
	4_vegetativní stav	40	0
	5 smrt	1	49

Tabulka 7

### 3.2.3.1. Náhlý vzestup $P_{ET}CO_2$ v okamžiku obnovení spontánního oběhu v souboru 59 pacientů

Názorný přehled hodnot  $P_{ET}CO_2$  u 59 pacientů s ROSC je uveden na obrázku 21.



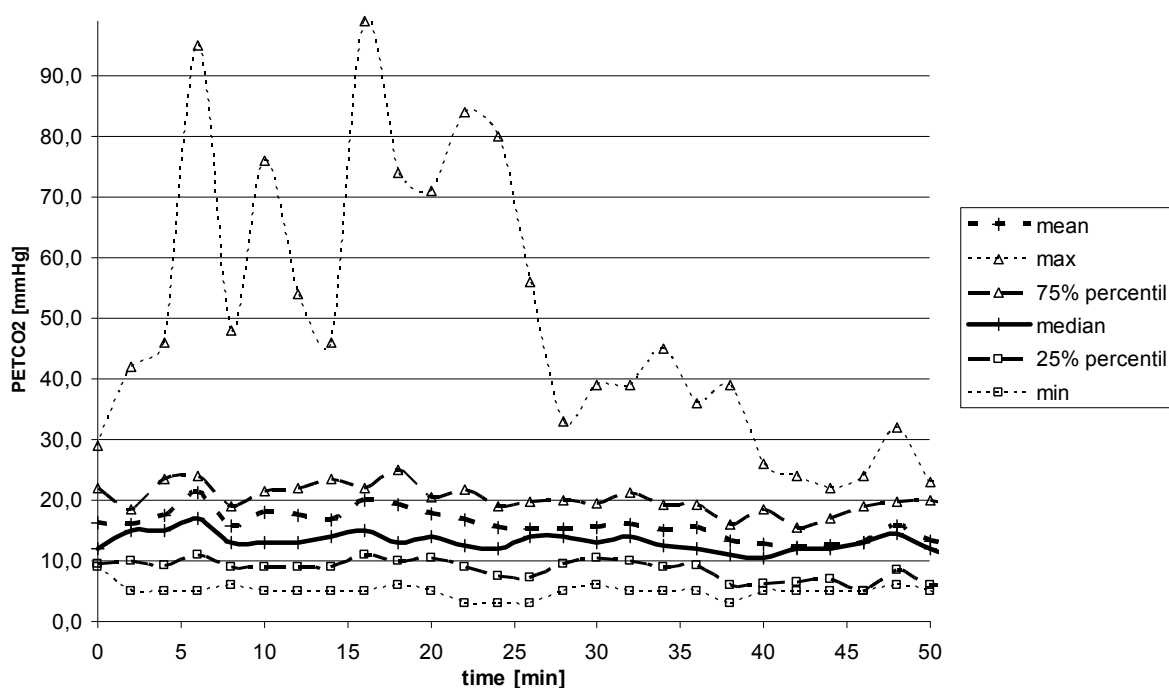
**Obrázek 21** Grafické znázornění hodnot  $P_{ET}CO_2$  zaznamenaných před a po ROSC ve skupině 59 pacientů s jediným ROSC následovaným stabilní spontánní cirkulací. Okamžik deklarovaný poskytovateli KPR jako ROSC byl určen jako čas nula pro všechny analyzované pacienty.

Průměrná délka 59 záznamů s obnovením spontánní cirkulace byla 18 minut před ROSC a 33 minut po ROSC. Průměr z průměrných hodnot  $P_{ET}CO_2$  jednotlivých pacientů byl  $26.65 \pm 12.00$  mmHg ( $3.55 \pm 1.6$  kPa) před ROSC a  $36.60 \pm 12.44$  mmHg ( $4.8 \pm 1.66$  kPa) po ROSC ( $p < 0.0001$ ). Výsledek párového t-testu porovnávajícího hladiny  $P_{ET}CO_2$  jednotlivých případů po ROSC vůči hladinám před ROSC ukazuje, že vzestup hladin  $P_{ET}CO_2$  okolo okamžiku ROSC byl signifikantní ( $p < 0.0001$ ). Průměrná změna hladiny  $P_{ET}CO_2$  před a po ROCS byla 9.95 mmHg (1.32 kPa) a 95% interval spolehlivosti (confidence interval) byl v rozmezí od 6.46 do 13.50 mmHg (0.86 - 1.8 kPa). Přehledná křivka záznamu hodnot  $P_{ET}CO_2$  v průběhu celé resuscitace všech 59-ti pacientů, u kterých došlo k obnovení oběhu,

ukazuje signifikantní vzestup v okamžiku stanovení ROSC následovaným přestřelením obvyklých hodnot (Obr. 21).

### 3.2.3.2. $P_{ET}CO_2$ v průběhu resuscitace u 49 pacientů, u kterých nebylo dosaženo obnovení spontánního oběhu

Názorný přehled hodnot  $P_{ET}CO_2$  u 59 pacientů s ROSC je uveden na obrázku 22.



**Obrázek 22** Grafické znázornění hodnot  $P_{ET}CO_2$  v průběhu KPR ve skupině 49 pacientů, u kterých nedošlo k ROSC.

Průměrná délka záznamů  $P_{ET}CO_2$  49 pacientů, kteří zemřeli na místě aniž by vykazali jakékoli známky ROSC, byla 29 minut. Průměr z průměrných hodnot  $P_{ET}CO_2$  jednotlivých pacientů byl  $16.68 \pm 9.1$  mmHg ( $2.24 \pm 1.21$  kPa). Přehledná křivka záznamů celých resuscitací byla plochá a v grafu umístěná níže než u předchozí skupiny pacientů, kteří obnovili spontánní oběh, a to i v porovnání k hodnotám před ROSC, tedy bez SC (Obr. 22).

Čtyři pacienti této skupiny vykazovali vysoké hladiny  $P_{ET}CO_2$ , ačkoli u nich nedošlo k obnovení spontánního oběhu

### 3.2.3.3. Srovnání obou skupin pacientů

Tabulka 8 porovnává číselné hodnoty  $P_{ET}CO_2$  obou skupin pacientů.

	59 pacientů s ROSC následovaným stabilní spontánní cirkulací			49 pacientů
	Před ROSC	ROSC	Po ROSC	CELÝ ZÁZNAM
$P_{ET}CO_2$	(perioda hrudních kompresí)	(okamžik hmatného pulzu)	(perioda spontánní cirkulace)	(perioda hrudních kompresí)
	průměr $P_{ET}CO_2$ mmHg ±SD	průměr $P_{ET}CO_2$ mmHg ±SD	průměr $P_{ET}CO_2$ mmHg ±SD	průměr $P_{ET}CO_2$ mmHg ±SD
Průměr	26.65 ± 12.00 (rozpětí 8-65)	39.14 ± 15.37	36.6 ± 12.44 (rozpětí 12-68) p<0.0001	16.68 ± 9.10 (rozpětí 6-47) p<0.0001
První hodnoty	26.78 ± 14.99 (rozpětí 5-71)		42.54 ± 18.12 (rozpětí 13-88) p<0.0001	16.33 ± 10.2 (rozpětí 5-54) p<0.0001
Poslední hodnoty	28.95 ± 14.47 (rozpětí 7-79)		33.07 ± 12.55 (rozpětí 6-65) p=0.1012	13.33 ± 10.53 (rozpětí 3-51) p<0.0001
Maximum	35.86 ± 14.47 (rozpětí 12-79)	71	48.52 ± 18.52 (rozpětí 15-99) p<0.0001	28.41 ± 18.14 (rozpětí 9-99) p=0.0194
Minimum	18.69 ± 12.18 (rozpětí 0-61)	11	28.73 ± 12.19 (rozpětí 6-64) p<0.0001	8.10 ± 13.74 (rozpětí 3-18) p<0.0001

**Tabulka 8** představuje průměrnou, maximální, minimální, iniciální a finální hodnotu  $P_{ET}CO_2$  obou skupin pacientů.

U skupiny pacientů s úspěšnou resuscitací jsou dále porovnávány hodnoty  $P_{ET}CO_2$  tří různých částí resuscitace (před ROSC, okamžik ROSC, po ROSC). Porovnání periody hrudních kompresí skupiny pacientů s obnovením spontánní cirkulace (i.e. před ROSC) oproti skupině pacientů, kteří neprojevili zámky obnovení cirkulace ukazuje, že průměrné hodnoty  $P_{ET}CO_2$  (průměrných, iniciálních, finálních, maximálních a minimálních hodnot jednotlivých pacientů) byly vždy vyšší u pacientů, kteří dosáhli obnovení oběhu v porovnání se skupinou pacientů, u kterých k ROSC nedošlo. I když u absolutních hodnot obou skupin docházelo ke značnému vzájemnému překrývání hodnot.

Porovnání periody spontánní cirkulace po ROSC oproti periodě hrudních kompresí ukazuje, že průměrné hodnoty  $P_{ET}CO_2$  (průměrných, iniciálních, finálních, maximálních a minimálních hodnot jednotlivých pacientů) byly vždy vyšší v období periody spontánní cirkulace v porovnání s periodou hrudních kompresí.

Tabulka 9 analyzuje data s ohledem na vzestup  $P_{ET}CO_2$  v po sobě jdoucích dvouminutových intervalech a překročení (resp. nepřekročení) předem stanovené prahové hodnoty. Dále je uvedeno procento výskytu „True Positive Response“ u pacientů s ROSC

a „False Positive Response“ u pacientů bez ROSC je uvedeno pro jednotlivé prahové hodnoty.

Náhly vzestup PETCO <sub>2</sub> jako časný ukazatel obnovení spontánní cirkulace (ROSC)									
					mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg
					>=2	>=5	>=10	>=15	>=20
<b>59 pacientů</b>	<b>True positive</b>				<b>56</b>	<b>53</b>	<b>47</b>	<b>29</b>	<b>22</b>
s obnovením oběhu (ROSC)	<b>False negative</b>				<b>3</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>30</b>	<b>37</b>
následovaném stabilní SC	<b>Senzitivity (TPR)</b>				<b>0.95</b>	<b>0.9</b>	<b>0.8</b>	<b>0.49</b>	<b>0.37</b>
<b>49 pacientů</b>	<b>False positive</b>				<b>42</b>	<b>28</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>4</b>
u kterých nedošlo	<b>True negative</b>				<b>7</b>	<b>21</b>	<b>29</b>	<b>40</b>	<b>45</b>
k obnovení spontánní cirkulace	<b>1-Specificity (FPR)</b>				<b>0.86</b>	<b>0.57</b>	<b>0.41</b>	<b>0.18</b>	<b>0.08</b>

Tabulka 9



### 3.2.4. Diskuze

Jakákoli informace týkající se účinnosti (resp. zhoršení účinnosti) ALS již v jejím průběhu je velmi žádoucí a může ovlivnit konečný výsledek zejména s ohledem na skutečnost, že časté přerušování zevní masáže srdeční za účelem kontroly pulzu nebo analýzy EKG negativně ovlivňuje její účinnost. (Vik, 2005)

Parciální tlak oxidu uhličitého na konci výdechu  $P_{ET}CO_2$  reflektuje tkáňový metabolismus, perfúzi tkání a plic a alveolární ventilaci. Za podmínek konstantní plicní ventilace (ventilace automatickým přístrojem s nastavitelnými parametry)  $P_{ET}CO_2$  reflektuje účinnost cirkulace zajištěné srdeční masáží a intenzitu aerobního metabolismu tkání. Kalenda již v roce 1978 popsal, že po obnovení spontánní cirkulace (ROSC) dojde k vzestupu  $P_{ET}CO_2$  (Kalenda, 1978). Toto bylo potvrzeno jak experimentálními tak klinickými studii (Gudipati, 1988; Lepili, 1987; Garnett, 1987; Falk, 1988). Dvě experimentální a jedna klinická studie demonstrovaly lineární závislost mezi srdečním výdejem a hladinou  $P_{ET}CO_2$  (Lewis, 1992; Iris, 1994; Shibutani, 1994). Později bylo ověřeno, že spontánní cirkulace je efektivnější než hrudní komprese při zevní masáží srdeční v dosažení velikosti srdečního výdeje (Sigurdsson, 2003). Jiné studie, týkající se resuscitace v přednemocniční péči (OOH out-of-hospital) a v nemocnici potvrdily, že hladina  $P_{ET}CO_2$  je vyšší po ROSC než před ROSC (Grmec, 2001; Grmec, 2003; Garnett, 1987).

Doporučení pro neodkladnou resuscitaci ILCOR 2005 uvádějí, že je možné užití kapnometrie jako časného indikátoru obnovení spontánní cirkulace (ILCOR Recommendations, 2005).

Tato studie představuje monitoraci  $P_{ET}CO_2$  u pacientů s rozšířenou neodkladou resuscitací (ALS) při zástavě oběhu v přednemocniční péči, kteří byli intubováni a jejichž umělá plicní ventilace byla udržována konstantní automatickým dýchacím přístrojem. Ventilace automatickým přístrojem a udržování konstantních ventilačních parametrů je velmi důležité, protože je nutné předpokládat, že změny alveolární ventilace (např. při použití ručního samorozpínacího dýchacího vaku) budou ovlivňovat (interferovat) hodnoty  $P_{ET}CO_2$  jakožto ukazatele srdečního výdeje, vzhledem k tomu, že hlavními proměnnými, které působí změny hladin  $P_{ET}CO_2$ , jsou metabolismus tělesných tkání, srdeční výdej a alveolární ventilace. Na rozdíl od předchozích prací zaměřených na sledování hladin  $P_{ET}CO_2$  v průběhu ALS se

tato studie soustředila na změny hladin v okamžiku ROSC s cílem zjistit, zda může být náhlý vzestup  $P_{ET}CO_2$  použit jako časný indikátor obnovení spontánního oběhu (Grmec, 2001, Grmec 2003).

Kalenda již v roce 1978 zjistil, že ROSC je doprovázeno náhlým strmým vzestupem hodnot  $P_{ET}CO_2$  (Kalenda, 1978). Za podmínek konstantní plicní ventilace dochází k pozitivnímu vzájemnému vztahu mezi velikostí srdečního výdeje a hodnotami  $P_{ET}CO_2$ , což bylo demonstrováno jak v experimentálních, tak klinických studiích (Lewis, 1992; Iris, 1994; Shibutani, 1994). Doporučení ILCOR z roku 2005 zmiňují, že kapnometrie může být využita jako časný indikátor obnovení spontánního oběhu (ILCOR Recommendations, 2005).

Pokud se týče využití kapnometrie během resuscitace v každodenní praxi, lze navrhnout „pravidlo hodnoty 10 mmHg“ během ALS s ohledem na to, že Wayne et al. potvrdili, že hladiny  $P_{ET}CO_2$  nižší než 10 mmHg jsou spřaženy s velmi nízkou šancí na úspěšný výsledek resuscitace (Callahan 1990; Asplin 1995; Wayne, 1995; Cantineau, 1996; Levine, 1997; Ahrens, 2001). Grmec et al. prokázali, že hodnoty  $P_{ET}CO_2$  jsou během spontánní cirkulace po ROSC v mnoha případech o 10 mmHg vyšší než před ROSC, tedy v periodě hrudních kompresí (Garnett, 1987; Grmec, 2001, Grmec, 2003). Naše výsledky podporují oba předchozí závěry a doplňují je o zjištění, že strmý vzestup  $P_{ET}CO_2$  o více než 10 mmHg (1.33 kPa), který vznikne náhle, velmi pravděpodobně indikuje okamžik ROSC. Přestřelení hodnot  $P_{ET}CO_2$  po ROSC, které je patrné na křivce souhrnných dat (Obr. 21) je pravděpodobně způsobeno nedostatečnou cirkulací a tkáňovou perfúzí v období hrudních kompresí v porovnání s obdobím spontánní cirkulace po úspěšném ROSC, kdy dojde k vyplavení nahromaděného  $CO_2$  ze tkání.

Absolutní hodnoty  $P_{ET}CO_2$  musí být velmi rozvážně interpretovány. V této studii šest z 59 pacientů první skupiny (s úspěšnou resuscitací s nekomplikovaným ROSC), mělo při zahájení resuscitace velmi nízké hodnoty (<9.37 mmHg, resp. <1.25 kPa)  $P_{ET}CO_2$ , jak bylo uvedeno v některých předchozích studiích (Cantineau, 1996; Ahrens, 2001). Na druhé straně čtyři ze 49 pacientů druhé skupiny (s neúspěšnou resuscitací), měli při zahájení resuscitace vysoké (supernormální) (>41.25 mmHg, resp. > 5.5 kPa) hodnoty  $P_{ET}CO_2$  a jeden z nich měl extrémně vysoké hodnoty po dobu 16-ti minut resuscitace, ale k ROSC u něj nedošlo. Jak je diskutováno níže, u tohoto případu se pravděpodobně jednalo o chybu měření.

Absolutní hodnoty  $P_{ET}CO_2$  nezávisí pouze na velikosti srdečního výdeje, ale také na plicní ventilaci a ostatních vlivech jako je úroveň zachování buněčného metabolismu, doba asfyxie předcházející zástavě oběhu a zahájení resuscitace, na poklesu teploty těla, případně na periferní vazokonstrikci, která ovlivňuje uvolňování  $CO_2$  z periferních tkání (Lewis, 1992; Idris 1994, Shibutani 1994). Relativně široké rozmezí ventilačních parametrů 7 – 10 ml/kg v této studii bylo způsobeno tím, že ventilační parametry byly nastaveny dle odhadu hmotnosti pacienta při zahájení ALS na místě příhody, ale skutečná váha pacienta byla upřesněna až později na jednotkách intenzivní péče nebo na patologii.

V případech neúspěšných resuscitací, kdy během resuscitace nedošlo k žádným pozorovatelným známkám obnovení oběhu, křivka hladin hodnot  $P_{ET}CO_2$  byla v průběhu celé resuscitace plochá (Obr. 22). To potvrzuje názor, že soustavně nízké hladiny  $P_{ET}CO_2$  mohou předikovat neúspěšnou ALS, jak bylo popsáno dříve (Callaham 1990; Asplin 1995; Wayne, 1995; Cantineau, 1996; Levine, 1997; Ahrens, 2001). U čtyřech ze 49 pacientů, kteří nedosáhli ROSC, byly naměřeny vysoké supranormální iniciální hodnoty  $P_{ET}CO_2$ . Domníváme se, že toto mohlo být způsobeno chybou měření. „Main stream“ měřicí čidlo, které bylo použito u této studie, je náchylnější ke kontaminaci např. zpěněným sputem (a to i v případech kdy byl vždy použit filtr), než čidlo „side stream“. Pokud dojde ke kontaminaci krví neředěnou, přístroj signalizuje error, ale pokud dojde ke kontaminaci čidla tekutinou s malou příměsí krve (např. zpěněné sputum) přístroj pravděpodobně chybně zobrazuje vysoké hodnoty  $P_{ET}CO_2$  (nepublikované výsledky). Toto může být způsobeno faktem, že vlnová délka maxima absorpce záření  $CO_2$  (426 nm) je velmi blízká vlnové délce maxima absorpce záření hemoglobinu (430 nm).

Limitujícím faktorem prezentované studie je skutečnost, že soustředila pozornost pouze na dvě extrémní modelové situace: buď případy, kde došlo k nekomplikovanému ROSC následovaného stabilní spontánní cirkulací anebo případy, bez jakýchkoli známek obnovení spontánního oběhu během resuscitace. V důsledku toho bylo na základě jiného průběhu resuscitace vyřazeno 32 pacientů (11 z nich bylo předáno do nemocnice). Do studie také nebyly zahrnuty případy u kterých došlo k obnovení oběhu bezprostředně po první defibrilaci, protože tito pacienti nebyli v okamžiku ROSC inkubováni, a proto hodnoty  $P_{ET}CO_2$  nebyly dostupné. Tento fakt ovlivnil konečný výsledek přežití v tabulce 7, protože

pacienti, u kterých dojde k obnovení oběhu ihned po první defibrilaci, mají obvykle velmi dobrou kvalitu přežití.

### 3.2.5. Závěry

Studie prokázala, že pacienti s konstantní umělou plicní ventilací v průběhu resuscitace v přednemocniční péči mají signifikantně vyšší, přibližně o 10 mmHg (1.33 kPa), hodnoty  $P_{ET}CO_2$  po ROSC než před ROSC. Studie potvrdila dříve publikovaný názor, že soustavně nízké hladiny  $P_{ET}CO_2$  mohou predikovat neúspěšnou ALS. Dále ukázala, že vzestup  $P_{ET}CO_2$  o více než 10 mmHg (1.33 kPa), který vznikne náhle, velmi pravděpodobně indikuje okamžik ROSC.

Pro každodenní praxi z toho plyne, že pravidlo 10 mmHg pro hladiny  $P_{ET}CO_2$  během resuscitace může být rozšířeno takto: U pacientů, kteří mají kontinuálně monitorován  $P_{ET}CO_2$  můžeme náhlý vzestup hodnot  $P_{ET}CO_2$  o více než 10 mmHg považovat za velmi pravděpodobný indikátor obnovení oběhu a tento vzestup tedy může indikovat vhodný okamžik pro kontrolu pulzu, který je nyní kontrolován dle platných doporučení ve dvouminutových intervalech

Výsledky této práce byly publikovány v časopise Journal of Emergency Medicine. Článek v původní otištěné verzi je přiložen v příloze této dizertační práce.

## 4. SOUHRN

Náhlá zástava oběhu je jednou z nejdůležitějších příčin náhlých úmrtí. Její incidence se odhaduje na 60 – 100 případů na 100.000 obyvatel a rok. Přes veškeré úsilí odborníků celého světa je procento pacientů, kteří se po zástavě oběhu a úspěšné resuscitaci prováděné mimo nemocnici vrací do plnohodnotného života, velmi nízké (3% - 20%) a dlouhodobě stagnuje. Značné procento pacientů má po úspěšné resuscitaci trvalé následky, nebo jsou odkázáni na ekonomicky náročnou dlouhodobou intenzivní péči.

Z mnoha způsobů, kterými se odborníci snaží zlepšit konečný výsledek resuscitací prováděných profesionálními týmy v přednemocniční péči (PNP), se tato práce věnuje dvěma tématům.

První část práce analyzuje, s jakou přesností jsou týmy zdravotnické záchranné služby (ZZS) s lékařem, poskytující rozšířenou neodkladnou resuscitaci, schopny správně stanovit příčinu zástavy oběhu, při limitovaných diagnostických možnostech během resuscitace mimo nemocnici. Například, pacienti s infarktem myokardu nebo plicní embolií by hypoteticky mohli profitovat z časné zahájené trombolytické léčby. Avšak zahájení této léčby je významně závislé na správné identifikaci vhodných pacientů, protože pro pacienty s jinou příčinou může být tato léčba škodlivá.

Pro řešení této otázky (tj. správného prvotního stanovení příčiny zástavy oběhu), práce představuje původní způsob analýzy metodou „křížové shody diagnóz“ (angl. „Crosscheck Tables“), která byla použita na souboru 211 pacientů. Případy byly rozděleny do pěti základních diagnostických skupin, doporučených pro rozbor náhlých zástav oběhu v PNP.

Analýza souhrnných čísel ukázala vysokou úroveň diagnostické shody dosahující 74.4% (157 z 211 případů) mezi prvotní („předpokládanou“) diagnózou a diagnózou konečnou (potvrzenou klinikem, nebo patologem) při řazení pacientů do pěti diagnostických skupin. Kardiální etiologie byla předpokládána ve 132 případech z 211 a potvrzena u 135 z 211 pacientů. Avšak analýza vycházející z jednotlivých případů potvrdila diagnostickou shodu u kardiální příčiny zástavy oběhu pouze u 112 případů z celkového počtu 211. Akutní infarkt myokardu nebo plicní embolie, dvě diagnózy reprezentující příčiny, které by

hypoteticky mohly být ovlivněny bezprostředně zahájenou trombolytickou terapií, byly předpokládány v 74 (53+21) a potvrzeny v 97 (77+20) případech, avšak diagnostická „křížová“ shoda byla potvrzena pouze u 55 případů. Provedená studie ukazuje, že diagnostické závěry musí být činěny pro každého pacienta individuálně. Porovnání souhrnných údajů z celé sledované skupiny, za účelem zjištění schopnosti lékařů správně stanovit příčinu zástavy oběhu během resuscitace, může vést k významně jiným, zkresleným, výsledkům.

Druhá část práce se zabývá možností průběžné kontroly účinnosti resuscitace sledováním hladin parciálního tlaku oxidu uhličitého na konci výdechu ( $P_{ETCO_2}$ ). Při srdeční zástavě z různých příčin je akutně přerušeno vylučování oxidu uhličitého, který je po určité době dál produkován metabolicky aktivními tkáněmi. Obnovení oběhu srdeční masáží a případné obnovení spontánní srdeční činnosti (ROSC), při současné umělé plicní ventilaci, je provázeno odstraňováním tohoto plynného metabolitu. Jeho množství lze monitorovat analýzou vydechovaného vzduchu. Hodnoty  $P_{ETCO_2}$  jsou pak za podmínek konstantní plicní ventilace ukazatelem kvality cirkulace, jak z hlediska celkového srdečního výdeje, tak i kvality tkáňové perfúze včetně perfúze plicního řečiště. Studie se zaměřila na odraz obnovení spontánní cirkulace (ROSC) na změně hodnoty  $P_{ETCO_2}$  v porovnání s cirkulací plně závislou na hrudních kompresích (před dosažením ROSC).

Byly získány záznamy ze 140 případů resuscitace prováděných v mimonemocničním prostředí při poskytování profesionální první pomoci lékaři ZZS (70 resuscitací úspěšných a 70 resuscitací neúspěšných). Pro konečnou analýzu bylo vyřazeno 32 záznamů (11 úspěšných a 21 neúspěšných) těch pacientů, u kterých sice bylo ROSC dosaženo, ale následně byl spontánní oběh nestabilní a došlo k další zástavě oběhu a to jedenkrát nebo opakovaně a bylo nutné pokračovat v hrudních kompresích, nebo provést další nebo opakovanou defibrilaci. Analyzovány tedy byly dvě protikladné skupiny. První skupina zahrnovala případy s jediným nekomplikovaným ROSC následovaným stabilní spontánní cirkulací (59 pacientů – úspěšné resuscitace) a skupina druhá zahrnovala případy, kde nedošlo k žádným známkám obnovení oběhu (49 pacientů – neúspěšné resuscitace).

Studie prokázala náhlý vzestup  $P_{ETCO_2}$  o více než 10 mmHg (1,3 kPa) v okamžiku obnovení spontánní cirkulace (ROSC). Studie tedy uzavírá, že kapnometrie během resuscitace může upozornit na okamžik obnovení spontánní cirkulace náhlým vzestupem  $P_{ETCO_2}$  a může

být prospěšná při rozhodování o ukončení resuscitačního úsilí v případech, kdy hladiny  $P_{ET}CO_2$  (<10 mmHg) setrvávají nízké v průběhu resuscitace.

## 5. SUMMARY

A sudden cardiac arrest is one of important causes of the sudden death. Its incidence is about 60 - 100 cases per 100.000 inhabitants per year. The number of patients with a successful outcome of an out-of hospital resuscitation, who return to a normal life, is low (3% - 20%) and stagnate despite all efforts to improve it. A large proportion of resuscitated patients suffer a long term handicap or remain dependent on a long term intensive care.

This work aims at two topics which could, potentially, improve the final outcome of cardiopulmonary resuscitations performed in the field by professional rescue health providers.

The first part analyses ability of professionals (medical doctors) providing the advanced life support (ALS) to correctly establish the aetiology of cardiac arrest in an out-of-hospital (OOH) setting and with limited diagnostic possibilities. E.g. patients with the myocardial infarction and the pulmonary embolism could hypothetically benefit from an early ("immediately") started fibrinolytic therapy. This is, however, dependent on correctly identifying specific patients since in other patients such treatment could be harmful.

To resolve this question, i.e. correctness of the initial diagnosis regarding aetiology (cause) of the cardiac arrest, a method of "Crosscheck Diagnostic Tables" have been introduced and applied to a set of 211 patients. Five recommended diagnostic groups ("etiology groups") for cases of the sudden cardiac arrest were considered.

The analysis showed a high level of an overall diagnostic concordance between numbers of initial ("estimated") diagnosis and the confirmed (in the hospital or by the autopsy) diagnosis attaining 74.4% (157 of 211 cases). The cardiac aetiology was presumed in 132 and confirmed in 135 out of 211 patients. However, the analysis based on individual cases revealed much lower diagnostic matches in only 112 cases of the whole 211 cases. Using the overall approach, the acute myocardial infarction (AMI) or pulmonary embolism (PE) were presumed in 74 (53+21) and confirmed in 97 (77+20) cases out of total of 211. However, using analysis of individual cases, the aetiologies were correctly presumed in only 55 cases out of 97 confirmed cases. The results thus demonstrate importance of analyses comparing individual cases as opposed comparison of sets of cases to assess the ability of



doctors providing cardiopulmonary resuscitation to establish correctly cause of the cardiac arrest.

The second part deals with contribution of the continuous end-tidal carbon dioxide ( $P_{ET}CO_2$ ) monitoring during cardiopulmonary resuscitation provided in the field for monitoring effectiveness of the rescue efforts to re-establish the spontaneous circulation. Elimination of carbon dioxide from the body is acutely interrupted by cardiac arrest since it is critically dependent on peripheral tissue and lung blood perfusions. Circulation resulting from chest compressions and eventually from restoration of spontaneous circulation (Return Of Spontaneous Circulation, ROSC) delivers carbon dioxide to the lungs and it is eliminated in the expired air where it can be measured by the capnometry. Under condition of a constant alveolar ventilation,  $P_{ET}CO_2$  is reflection of total aerobic tissue metabolism and  $CO_2$  transportation to the lungs by the circulation.

$P_{ET}CO_2$  was recorded in 140 cases of resuscitation provided by the rescue team physicians in an out-of-hospital setting (70 successful and 70 died on the scene). Thirty two cases were excluded for the final analysis because although the resuscitation achieved ROSC, circulation remained unstable and required a continued support by chest compressions and eventually required another or repeated defibrillation(s). Two opposite groups of cases were thus compared and analyzed, that of a non-complicated ROSC ("successful resuscitation" in 59 cases) and that of any signs of ROSC ("unsuccessful resuscitation" in 49 cases).

The study demonstrated a sudden increase in  $P_{ET}CO_2$  by about 10 mmHg (1,3 kPa) at a time of ROSC. In cases in which no ROSC was noted,  $P_{ET}CO_2$  was steadily low. The study concluded that capnometry used during cardiopulmonary resuscitation can indicate ROSC by a sudden and significant increase in  $P_{ET}CO_2$  (more than 10 mm Hg, 1,3 kPa) and may be helpful in deciding about termination of resuscitation efforts in the situation when  $P_{ET}CO_2$  remained low (<10 mmHg) during resuscitation.

## 6. LITERATURA

Abella BS, Alvarado JP, Myklebust, H., et al.: Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA*, 2005; 293,305-10.

Adabag AS, Therneau TM., Gersh BJ., Weston SA., Roger VL. Sudden death after myocardial infarction *JAMA* 300(17), 2008; Nov 5:2022-9.

Ahrens T, Schallom L, Bettorf K, et al. End-tidal carbon dioxide measurements as a prognostic indicator of outcome in cardiac arrest. *Am J Crit Care* 2001;10:391-8.

Aitken R.S. & Clark-Kennedy,A.E. On the fluctuation in the composition of the alveolar air during the respiratory cycle in muscular capacity. *J. Physiol.* 1928; 65:389-411

Asplin BR, White RD. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide pressures during out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1995;25:756-61.

Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG, et al. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*, 2004;09:1960-5.

Balaban RS. Regulation of oxidative phosphorylation in mammalian cell. *Am. J. Physiol* 1990;258:C377

Bahr J, Klingler H, Panzer W, Rode H, Kettler D. Skills of lay people in checking the carotid pulse. *Resuscitation* 1997;35:23–6.

Berg RA, Henry C, Otto CW, et al. Initial end-tidal CO<sub>2</sub> is markedly elevated during cardiopulmonary resuscitation after asphyxial cardiac arrest, *Pediatr Emerg Care* 1996;12:245-8.

Bhavani-Shankar K, Kumar AY, Moseley HSL, Ahyee-Hallsworth R. Terminology and the current limitations of time capnography: a brief review. *J Clin Monit.* 1995;11:175-182.

Bhende, M.S., Thompson , A.E, Cook D.R. & Saville, A.L. Validity of disposable end-tidal CO<sub>2</sub> detector in verifying endotracheal tube placement in onfants and children. *Ann.Emerg. Med.*, 1992;21: 142-145.

Bhende MS, Karasic DG, Karasic RB. End-tidal carbon dioxide changes during cardiopulmonary resuscitation after experimental asphyxial cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 1996;14:349-50.

Bobrow BJ, Zuercher M, Ewy GA, et al. Gaspings during cardiac arrest in humans is frequent and associated with improved survival. *Circulation* 2008;118:2550–4.

Bongaerts D, Wojciechowski M., Suys B., Luijckx M., Van Marck E., Jorens PG. Plastic bronchitis in a 5-year-old causing asystole and fatal outcome. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma.* 2009; Aug. 46(6):446 586-90.

Böttiger BW, Grabner C, Bauer H, et al. Long-term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a mid-sized urban/suburban area. *Heart* 1999;82:674-9.

Böttiger BW., Arntz HR., Chamberlain DA. et al. Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital cardiac Arrest, *The new England Journal of Medicine*, N ENGL MED 359; 25, www.nejm.org, December 2008; 18:2651-2662.

Burrows FA. Con: pH-stat management of blood gases is preferable to alpha-stat in patients undergoing brain cooling for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9:219-221.

Callahan M, Barton C. Prediction of outcome of cardiopulmonary resuscitation from end-tidal carbon dioxide concentration. *Crit Care Med* 1990;18:358-62.

Cantineau JP, Lambert Y, Merckx P, et al. End-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation in humans presenting mostly with asystole: A predictor of outcome. *Crit Care Med* 1996;24:791-6.

Clark JJ, Larsen MP, Culley LL, Graves JR, Eisenberg MS. Incidence of agonal respirations in sudden cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1992;21:1464-7

Collier DJ, Nickol AH, Milledge JS, et al. Alveolar PCO<sub>2</sub> oscillations and ventilation at sea level and at high altitude. *J Appl Physiol*. 2008;104:404-415.

Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS et al. Recommended Guidelines for Uniform Reporting of Data From Out-of-Hospital Cardiac arrest: the Utstein Style. *Circulation* 1991;84:960-975.

Capnography A reference Handbook, Novamatrix medical System Inc. 1996;

Digby Leigh M., Jenkins LC, Benton, MK and Lewis JB. Continuous alveolar carbon dioxide analysis as a monitor of pulmonary blood flow. *Anesthesiology*. 1957;18:878.

Eisenberg MS, Hallstrom A, Bergner L. Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1982;306:340-3.

Eisenberg MS, Bergner L, Hallstrom A. Survivors out-of-hospital cardiac arrest:morbidity and long term survival. *Am J Emerg Med* 1984;2:189-92.

Eisenberg MS, Cummis RO, Larsen MP. Numerators, denominators, and survival rates: reporting data from out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 1991; 9:544-46.

Entholzner E, Felber A, Mielke L, et al. Assessment of end-tidal CO<sub>2</sub> measurement in reanimation. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1992;27:473-6.

Esbaugh AJ, Tufts BL. The structure and function of carbonic anhydrase isozymes in the respiratory system of vertebrates. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;154:185-198.

ERC. European Resuscitation Council. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Resuscitation* 2000;46:1-447.

ERC. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005, Consensus on Science and Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2005;67:S1-S189, 220-221.

ERC. European Resuscitation Council. Guidelines for Resuscitation 2010. Section 4. Adult basic life support. 2010; 67S1:S39-S86

Falk JJ, Rackow EC, Weil MH. End-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 1988;318:607-11.

Falk, J.L. & Satyre, M.R. Confirmation of airway placement. *Prehosp. Emerg. Care,* 1999;3:273-278.

Ferguson JKW, Roughton FJW. The direct chemical estimation of carbamino compounds of CO<sub>2</sub> with haemoglobin. *J Physiol.* 1934;83:68-86.

Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions* (2nd ed.). New York: John Wiley; 1981.

Fletcher, R & Jonson, B. Deadspace and the single breath test for carbon dioxide during anesthesia and artificial ventilation. *Br. J. Anesth.,* 1984;56: 109-119.

Frascone, R.J., Bitz, D., Lurie, K.: Combination of active compression decompression cardiopulmonary resuscitation and the inspiratory impedance threshold device: state of the art. *Curr Opin Crit Care* 2004;10: 193-201.

Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie. Nakladatelství Galén, 20. vydání, 2005; ISBN: 80–72–311–7

Ganter M, Zollinger A. Continuous intravascular blood gas monitoring: development, current techniques, and clinical use of a commercial device. *Br J Anesth.* 2003;91:397-407.

Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, Johnson EB. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA.* 1987;257:512-5.

Geers C, Gros G. Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. *Physiol Rev.* 2000;80:681-715.

Goldstein S, Landis JR, Leifhton R, et al. Characteristic of the resuscitated out-of hospital cardiac arrest victim with coronary heart disease. *Circulation* 1981;64:977-84.

Gravenstein JS, Jaffe MB, Paulus DA. *Capnography: Clinical Aspects.* Cambridge: Cambridge University Press; 2004.

Grmec S, Klemen P. Does the end-tidal carbon dioxide (EtCO<sub>2</sub>) concentration have prognostic value during out-of-hospital cardiac arrest? *Eur J Emerg Med* 2001;8:263-9.

Grmec S, Kupnik D. Does the Mainz Emergency Evaluation Scoring (MEES) in combination with capnometry (MEESc) help in the prognosis of outcome from cardiopulmonary resuscitation in a prehospital setting? *Resuscitation* 2003;58:89-96.

Grmec S, Lah K, Tusek-Bunc K. Difference in end-tidal CO<sub>2</sub> between asphyxia cardiac arrest and ventricular fibrillation / pulseless ventricular tachycardia arrest in the prehospital setting. *Crit Care* 2003;7:R139-44.

Gudipati CV, Weil MH, Bisera J, Deshmukh HG, Rackow EC. Expired carbon dioxide: a noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 1988;77:234-9.

Hallström A, Cobb L, Johnson E, Copass M. Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med*, 2000;342:1546-53.

Hamburger HJ. Anionenwanderungen in serum und Blut unter dem Einfluss von CO<sub>2</sub>. Säure und Alkali. *Biochem Z.* 1918;86:309.

Hasselbalch KA. Die Berechnung der Wasserstoffzahl de Blutes usw. *Biochem Z.* 1916;78:112-144.

Henderson LJ. Das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuern im tierischen Organismus. *Ergebn Physiol.* 1909;8:254.

Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Medico-Chirurg. Trans (Lond.)*, 1846;29:137-161.

Chegwidden WR, Carter ND, Edwards YH, eds. *The Carbonic Anhydrases*. New Horizons. Basel: Birkhäuser Verlag; 2000.

Chopin C., Philippe Fesard P. Use of capnography in diagnosis of pulmonary embolism during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Critical Care Medicine* 1990;Vol 18, No 4, 353-357.

Christiansen J, Douglas CG, Haldane JS. The adsorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. *J Physiol.* 1914;48:244-271.

Idris AH, Staples ED, O'Brien DJ, et al. End-tidal carbon dioxide during extremely low cardiac output. *Ann Emerg Med* 1994;23:568-72.

ILCOR. The 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations (CoSTR). *Resuscitation* 2005;67:213-247.

Imberti, R., Bellinzona, G., Riccardi, F., Pagani, M., Langer, M.: Cerebral perfusion pressure and cerebral tissue oxygen tension in a patient during cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*, 2003, roč. 29, s. 1016-9.

Inamasu J, Miyatake S, Tomioka H, Nakatsukasa M, Imai A, Kase K, Kobayashi K. Headache, cardiac arrest, and intracranial hemorrhage. *The journal of headache and pain*. 2009 Oct;10(5):357-60.

Ivanov SD, Nunn JF. Influence of the duration of hyperventilation on rise time of PCO<sub>2</sub> after Stepp reduction of ventilation. *Respir Physiol*. 1968;5:243-249.

Jacobs I, Nadkarni V, et al; ILCOR Task Force on Cardiac arrest and Cardiopulmonary Resuscitations Outcome. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports. *Circulation* 2004;110:3385-3397.

Jay DG. Role of band 3 in homeostasis and cell shape. *Cell*.1996;86:853-854.

Jemmett ME, Kendall KM, Fourre MW, Burton JH. Unrecognized misplaced endotracheal tubes in a mixed urban to rural setting. *Acad. Emerg. Med*. 2003;10:961-965.

Jones JH, Murphy MP, Dickson RL, Somerville GG. Emergency physician verified prehospital intubation, missed rates by ground paramedics. *Acad. Emerg. Med*. 2003;10:448-49.

Kalenda Z. The capnogram as a guide to the efficacy of cardiac massage. *Resuscitation* 1978;6:259-63.



Kalenda Z. Mastering Infra-red Capnography, Kerckebosch – Zeist – The Netherlands, 1989.

Katz SH, Falk JL. Misplaced endotracheal tubes by paramedics in an urban emergency medical services system. *Ann. Emerg. Med.* 2001;37:32-37.

Kern FH, Greeley WJ. Pro: pH-stat management of blood gases is not preferable to alpha-stat in patients undergoing brain cooling for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9:215-218.

Kern, K.B., Hilwig, R.W., Berg, R.A., Sanders, A.B., Ewy, G.A.: Importance of continuous chest compressions during cardiopulmonary resuscitation: improved outcome during a simulated single lay-rescuer scenario. *Circulation*, 2002;105:645-9.

Kouwenhoven W.B., Jude J.R., Knickerbocker G.,G. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1961 Feb;30:639-43.

Kline JA., MD, Arunachlam M. Preliminary Study of the Capnogram Waveform Area to Screen for Pulmonary Embolism. September 1998 *Annals of Emergency Medicine*, 289-29.

Kuisma M, Alaspää A. Out of hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Epidemiology and outcome.* *Eur Heart J* 1997;18:1122-8.

Lepilin MG, Vasilyev AV, Bildinov OA, Rostovtseva NA. End-tidal carbon dioxide as a noninvasive monitor of circulatory status during cardiopulmonary resuscitation: a preliminary clinical study. *Crit Care Med* 1987;15:958-9.

Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;337:301-6.

Lewis LM, Stothert J, Standeven J et al. Correlation of End-Tidal CO<sub>2</sub> to Cerebral Perfusion During CPR. *Ann Emerg Med* 1992;21:1131-1134.

Luft K. Über eine neue Methode der registrierenden Gasanalyse mit Hilfe der Absorption ultraroter Strahlen ohne spektrale Zerlegung. *Ztschr.f.Techn.Phys.* 1943;24:97-104.

Lumb AB. *Nunn's applied respiratory physiology*. 7<sup>th</sup> edition, London: Elsevier, 2010.

Nattie EE. The alpha-stat hypothesis in respiratory control and acid-base balance. *J Appl Physiol.* 1990;69:1201-1207.

Newman, D.H., Callaway, C.W., Greenwald, I.B., Freed, J.: Cerebral oximetry in out-of-hospital cardiac arrest: standard CPR rarely provides detectable hemoglobin-oxygen saturation to the frontal cortex. *Resuscitation*, 2004, roč. 63, s. 189-94.

Nunn JF, Hill DW. Respiratory dead space and arterial to end tidal CO<sub>2</sub> tension difference in anesthetized man. *J Appl Physiol.* 1960;15:383-389.

Nyman J, Sihvonen M. Cardiopulmonary resuscitation skills in nurses and nursing students. *Resuscitation* 2000;47:179–84.

Olasveengen 447 TM., Eftestol t., Gundersen K., Wik L., Sunde k. Acute ischemic heart disease alters ventricular fibrillation waveform characteristic in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2009 Apr. 80(4): 412-7.

Ong ME, Osmond MH, Gerien R, Nesbitt L, Tran ML, Stiell I., OPALS study group. Comparing pre.hospital clinical diagnosis of pediatric out-of-hospital cardiac arrest with etiology by coroner's diagnosis. *Resuscitation* 2007; Jan 72(1):26-34.

Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003; 89:839-842

Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372:1411-1426.

Pierce LC., Courtney DM. Clinical characteristics of aortic aneurysm and dissection as a cause of sudden death in outpatients. *Am J Emerg Med*. 2008; Nov. 26(9):1042-6.

Reeves RB. An imidazole alpha-stat hypothesis for vertebrate acid-base regulation: tissue carbon dioxide content and body temperature in bullfrogs. *Respir Physiol*. 1972;14:219-236.

Rockswold G, Sharma B, Ruiz E, et al. Follow-up of 514 consecutive patients with cardiopulmonary arrest outside the hospital. *J. Am Coll Emerg Physicians* 1979;8:216-20.

Rockswold G, Sharma B, Ruiz E, et al. Follow-up of 514 consecutive patients with cardiopulmonary arrest outside the hospital. *J. Am Coll Emerg Physicians* 1979;8:216-20.

Sanders AB. Capnometry in emergency medicine. *Ann Emerg Med*. 1989;18:1287-1290.

Sanders, A.B., Ewy, G.A.: Cardiopulmonary resuscitation in the real world: when will the guidelines get the message? *JAMA* 2005; 293:363-5.

Severinghaus JW, Bradley AF. Electrodes for blood  $P_{O_2}$  and  $P_{CO_2}$  determination. *J Appl Physiol*. 1958;13:515-520.

Severinghaus JW. A combined transcutaneous  $P_{O_2}$  –  $P_{CO_2}$  electrode with electrochemical  $HCO_3^-$  stabilization. *J Appl Physiol*. 1981;51:1027-1032.

Shibutani K, Muraoka M, Shirasaki S, Kubal K, Sanchala VT, Gupte P. Do changes in end-tidal  $P_{CO_2}$  quantitatively reflect changes in cardiac output? *Anesth Analg* 1994;79(5):829-33.

Sigurdsson, G., Yannopoulos, D., McKnite, S.H., Lurie, K.G.: Cardiorespiratory interactions and blood flow generation during cardiac arrest and other states of low blood flow. *Curr Opin Crit Care*, 2003;9:183-8.

Silvestri S, Ralls G, Carter E, Senn A, Rothrock S, Giordano P, Falk J. Improvement in misplaced endotracheal tube recognition a regional emergency medical services system. *Acad. Emerg. Med.* 2003;10:445 [abstrakt].

Skogvoll E, Sangolt GK, Isern E, Gisvold SE. Out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a population-based Norwegian study of incidence and survival. *Eur J Emerg Med* 1999;6:323–30.

Smalhout, B. Capnography – Its importance in diagnosis, operation and after treatment of neurosurgical patients. The interpretation of the capnogram in dysregulation of respiration and blood circulation, and its role in monitoring neuro-anesthesia. Oosthock's Publishing Co., Utrecht, The Netherlands (1967) Ph.D. thesis, University Utrecht.

Smalhout B, & Kalenda Z. An Atlas of Capnography Kerckebosh Publication, Zeist, The Netherlands 1975.

Smalhout B. A Quick Guide to Capnography and its use in Differential Diagnosis. Hewlett Packard, Böblingen Germany. 1981

Spöhr F, Arntz HR., Bluhmki E. et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: The thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *European Journal of Clinical Investigation*, 2005, 35, 315-323.

Steger HV., Rimbach K., Muller E., Breitzkreutz R. Focused emergency echocardiography: lifesaving tool for a 14-year-old girl suffering out-of-hospital pulseless electrical activity arrest because of cardiac tamponade. *Eur J Emerg Med.* 2009 Apr.; 16 (2):103-5.

Stock MC, Downs JB, McDonald JS, Silver MJ, McSweeney TD, Fairley DS. The carbon dioxide rate of rise in awake apneic humans. *J Clin Anesth.* 1988;1:96-99.

Sunde K, Wik L, Steen PA. Quality of mechanical, manual standard and active compression–decompression CPR on the arrest site and during transport in a manikin model. *Resuscitation* 1997;34:235-242.

Suzuki H, Sakurai M, Fujimoto M, Tsuchiya T, Sakaida h, TakiW. Complete recovery from aneurismal subarachnoid hemorrhage associated with out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Eur J Emerg Med.* 2010; Feb,17 (1):42-4.

Swain JA, McDonald TJ, Robbins RC, Balaban RS. Relationship of cerebral and myocardial intracellular pH to blood pH during hypothermia. *Am J Physiol.* 1991;260:H1640-H1644.

Tanner MJA. Band 3 anion exchanger and its involvement in erythrocyte and kidney disorders. *Curr Opin Hematol.* 2002;9:133-139.

Tavernier B, Rey D, Thevenin D, Triboulet J-P, Scherpereel P. Can prolonged expiration manoeuvres improve the prediction of arterial PCO<sub>2</sub> from end-tidal PCO<sub>2</sub>. *Br J Anaesth.* 1997;78:536-540.

Tibballs J, Russell P. Reliability of pulse palpation by healthcare personnel to diagnose paediatric cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:61–4

Truhlar A., Cerny V., Solar M., Parizkova R., Hrubá I, Zabka L. Out-of-hospital cardiac arrest from air embolism during sexual intercourse: case report and review of the literature. *Resuscitation.* 2007 Jun.; 73(3):475-84.

Wahba RWM, Tessler MJ. Misleading end-tidal CO<sub>2</sub> tensions. *Can J Anaesth.* 1996;43:862-866.

Wayne MA, Slovis CM, Pirralo RG. Management of difficult airways in the field. *Prehosp. Emerg. Care* 1999;3: 290-296.

Wayne MA, Levine RL, Miller CC. Use of End-Tidal Carbon-Dioxide to Predict Outcome in Prehospital Cardiac-Arrest. *Ann Emerg Med* 1995;25:762-7.

Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, et al.: Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2005, roč. 293, s. 299-304.

Williamson RC, Toyne AM, Glycophorin A. Band 3 aid. *Blood Cells Mol Diseases*. 2008;41:35-43.

Yaron M, Padyk P, Hutsinpiller M, Cairns CB. Utility of the expiratory capnogram in the assessment of bronchospasm. *Ann Emerg Med*. 1996;28:403-407.

Yu T, Weil M.H, Tang W, et al.: Adverse outcomes of interrupted precordial compression during automated defibrillation. *Circulation*. 2002;106:368-72.

Zhang D, Kiyatkin A, Bolin JT, Low PS. Crystallographic structure and functional interpretation of the cytoplasmic domain of erythrocyte membrane band 3. *Blood*. 2000;96:2925-2933.

## 7. SEZNAM PUBLIKACÍ

### **Původní práce, které jsou podkladem dizertační práce**

Pokorná M, Nečas E, Skřípský R, Kratochvíl J, Andrlík M, Franěk O. How accurately can the etiology of cardiac arrest be established in an out-of-hospital setting? Analysis by “Concordance in Diagnosis Crosscheck Tables”. Resuscitation, 2011; article in press. (IF 2,7)

Pokorná M, Nečas E, Kratochvíl J, Skřípský R, Andrlík M, Franěk O. A sudden increase in partial pressure end-tidal carbon dioxide ( $P_{ET}CO_2$ ) at the moment of return of spontaneous circulation. The Journal of Emergency Medicine, 2010;Vol.38,No.5:614-621. (IF 1,26)

Pokorná M, Andrlík M, Nečas E. End-tidal  $CO_2$  monitoring in condition of constant ventilation: A useful guide during advanced cardiac life support. Prague Medical Report, 2006; Vol.107, No.3:317-326.

### **Ostatní původní práce**

Franěk O, Pokorná M, Soukupová P. Pre-hospital cardiac arrest in Prague, Czech Republic—The Utstein-style report. Resuscitation, 2010; 81:831-835. (IF 2,7)

Málek J, Pokorná M. „Kontroverzní úloha ventilace během kardiopulmonální resuscitace“, Anesteziologie a intenzivní medicína, 2006; Ročník 16, No1:45-48

Pokorná M, Andrlík M, Kratochvíl J., Skřípský R., „Ventilace během KPR: přístrojová, asynchronní.Vliv různých technik náhrady oběhu na minutovou ventilaci“, Urg. Med., 2006; Ročník 9, No1: 22-24

## **Abstrakta a přednášky na zvolené téma**

Knor J, Pokorná M. **The importance of measurement of end – tidal CO<sub>2</sub> in pre-hospital care.** WADEM (World Association for Disaster and Emergency Medicine), Japonsko Osaka 5/1999

Pokorná M, Knor J. **P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> v průběhu KPR.** VI. Dostálovy dny, Ostrava 10/1999

Pokorná M, Kratochvíl J, Skřipský R. **Intoxikace Diacordinem - KPR.** VII. Dostálovy dny, Ostrava 10/2000

Pokorná M. **Perspektiva sledování P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> v přednemocniční péči.** Celostátní konference Urgentní medicíny a medicíny katastrof, Hradec Králové, 4/2001

Pokorná M, Kratochvíl J, Skřipský R. **Diacordin Intoxication - CPR.** The First Mediterranean Emergency Medicine Congress, Itálie, Stresa, 9/2001

Pokorná M. **P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> jako ukazatel účinnosti KPR.** PGS Seminář (Ústav patologické fyziologie 1. LFUK) 1/2003

Pokorná M. et al. **Use of Capnography in Out-of-hospital cardiac and respiratory arrest in Prague EMS.** The 2nd Mediterranean Emergency Medicine Congress, Španělsko, Sitges/Barcelona, 9/2003

Pokorná M. **Náhlá zástava oběhu v PNP. Jak hodnotit kvalitu našeho resuscitačního úsilí.** X. Dostálovy dny urgentní medicíny, Hradec nad Moravicí, 10/2003

Pokorná M, Kratochvíl J, Skřipský R, Schwarz Z, Valášek J, Franěk O. **Studie CAPR-První informace.** XII. Dostálovy dny urgentní medicíny, Hradec nad Moravicí, 10/2005



Pokorná M, Kratochvíl J, Skřípský R, Schwarz Z, Valášek J, Franěk O. **Studie CAPR - Caphography and Prehospital Resuscitation Research.** Konference akutní kardiologie, Karlovy Vary, 12/2005

Pokorná M, Kratochvíl J, Skřípský R, Schwarz Z, Valášek J, Franěk O. **Concordance rate of suspected (out-of-hospital) and confirmed (hospital) cause of cardiac arrest.** European Resuscitation Council Congress – Resuscitation 2006, Stavanger, Norsko, 5/2006

Pokorná M, Kratochvíl J, Skřípský R, Kučera K, Andrlík M. **S jakou přesností jsme schopni v PNP stanovit etiologii NZO a s jakou pravděpodobností bychom mohli správně indikovat podání trombololytika již během KPR?** XV. Dostálovy dny urgentní medicíny, Hradec nad Moravicí, 11/2006

Pokorná M, Kratochvíl J, Skřípský R, Kučera K, Andrlík M. **¿Cuál es la concordancia entre la visión del médico prehospitalario y del médico clínico ó el patólogo sobre el origen del paro cardíaco ?** Congreso Mundial, Medicina de Urgencia y Desastre. Puerto Vallarta, Mexiko, 12/2006

Pokorná M, Andrlík M, Kratochvíl J, Skřípský R. **Capnografía durante Paro Cardíaco.** Congreso Mundial, Medicina de Urgencia y Desastre. Puerto Vallarta, Mexiko, 12/2006

Pokorná M, Andrlík M, Kratochvíl J, Skřípský R. **Význam kapnometrie v průběhu rozšířené neodkladné resuscitace.** Kurz ČLK, Nemocnice Na Homolce, Praha, 1/2007

Pokorná M, Sukupová P, Franěk O. **Jak dlouho sledovat vývoj zdravotního stavu pacientů po KPR.** XV. Dostálovy dny urgentní medicíny, Hradec nad Moravicí, 10/2008

Šeblová J, Franěk O, Škulec R, Pokorná M, Truhlář A, Černý V. **Outcomes of the Prehospital management of Cardiac Arrest in the Czech Republic.** Mediterranean Emergency Medicine Congress – MEMC. Valencie, Španělsko 9/2009.

Pokorná M, Danda J, Kotyza D, Trnka P. **Periodical evaluation by Utstein-style reporting templates in EMS Prague.** Mediterranean Emergency Medicine Congress – MEMC. Valenice, Španělsko 9/2009.

Pokorná M, Skřípský R a kol. **Kapnometrie – cenný pomocník při kardiopulmonální resuscitaci.** Dny intenzivní medicíny Kroměříž. ČSARIM , Kroměříž, 6/2010

Pokorná M, Danda J, Skřípský R, Kotyza D, Trnka P. **Registr neodkladných resuscitací ZZSHMP- „Utsteinský protokol on-line“.** XVI. Dostálovy dny urgentní medicíny, Ostrava 10/2009

### **Abstrakta a přednášky ostatní**

Pokorná M. **Medicina de Urgencia en República Chéca.** X Jornadas Sobre Catástrofes“ organizadas por el Departamento SAMUR – Protection Civil y Celebradas en Madrid. Španělsko, Madrid 5/2001

Pokorná M, Staňa J. **CPR – Work Shop.** XII Congreso Sociedad Española de Medicina de urgencias y Emergencias, Španělsko, Santander, 6/2000

Pokorná M. **Out-of hospital Emergency Care in Czech Republic.** 7<sup>th</sup> Scientific Congress of the European Resuscitation Council“. Přednáška: v rámci projektu „European Emergency Data Project“, Budapešť, Maďarsko 9/ 2004

Pokorná M. **Interpolovaná abdominální komprese v průběhu ACLS.** XI. Dostálovy dny urgentní medicíny, Hradec nad Moravicí, 10/2004

Pokorná M. **Rozšířená neodkladná resuscitace: První zkušenosti s interponovanou abdominální kompresí při zevní masáži srdeční.** 3. Konference pracovní skupiny akutní kardiologie ČKS, Karlovy Vary, 12/2004

Pokorná M. **Novinky v neodkladné resuscitaci**. Celostátní odborný seminář, Jablonec nad Nisou, 01/2005

Pokorná M, Skřipský R, Kratochvíl J. **Out-of-hospital cardiac arrest: Complications due to ACLS**. International Interdisciplinary Conference on Emergencies, Book of Abstracts, page 78, P5022, Montreal, Kanada 5/2005

Pokorná M, Kratochvíl J. **Intraosseální aplikace během KPR**. XII. Dostálovy dny urgentní medicíny, Hradec nad Moravicí, 10/2005

Pokorná M. „**Alternativní způsoby zajištění oběhu při rozšířené neodkladné resuscitaci - přehled**“. Jablonec nad Nisou 1/2006

Tatranská T, Pokorná M, Böhm K, Vosátka J. **První zkušenosti s „AutoPulse“ během resuscitace na ZZSHMP**. XIII. Dostálovy dny urgentní medicíny, Hradec nad Moravicí, 11/2006

Pokorná M. **Alternativní možnosti vstupu do cévního řečiště a Alternativní způsoby podání farmak v PNP**. Kurz ČLK, Nemocnice Na Homolce, Praha, 11/2007

Pokorná M, Kratochvíl J. **Zkušenosti s intraosseální aplikací na záchranných službách v ČR**. Kurz ČLK, Nemocnice Na Homolce, Praha, 11/2007

Pokorná M, Soukupová P, Neumann P. **Jak pohlíží na neodkladnou resuscitaci v PNP nejbližší okolí pacienta**. Konference o PNP v ČR (EU) ke 150. výročí založení ZZS HMP – ÚSZS, Praha 10/2007

Pokorná M, Trnka P. **CMP z pohledu Zdravotnické záchranné služby**. XIV. Dostálovy dny urgentní medicíny, Hradec nad Moravicí, 11/2007

Pokorná M, Sukupová P, Franěk O, Neumann P. **Qué actitud toman los familiares de los pacientes en paro cardíaco en caso de reanimación urgente.** III. Congreso Mundial, Medicina de Urgencia y Desastre. Cancun, Mexiko,11/2008

Trnka P, Pokorná M, Kratochvíl J, Danda J, Kobr D, Franěk O, Valášek J, Zajíček P, Kubu P, Coakley P. **MPOC Interoperability for Emergency Medical Care.** IT networking Awards 2009, Brusel, Belgie, 10/2009

Pokorná M. **CPR: Historia y contemporanidad.** III. Congreso Mundial, Medicina de Urgencia y Desastre. Ciudad de México, Mexiko,11/2010

Pokorná M. **Hipotermia & Reanimación.** III. Congreso Mundial, Medicina de Urgencia y Desastre. Ciudad de México, Mexiko,11/2010

### **Granty a projekty**

2004-2006 „Náhlá zástava oběhu v přednemocniční péči. Analýza příčin a porovnání účinnosti různých postupů doporučených k obnově cirkulace“. Grant IGA NR/7970-3 řešitel

## 8. PŘÍLOHY

## **8.1. Kopie vlastních publikací v odborných časopisech**

How accurately can the etiology of cardiac arrest be established in an out-of-hospital setting?  
Analysis by “Concordance in Diagnosis Crosscheck Tables”.

A sudden increase in partial pressure end-tidal carbon dioxide ( $P_{ET}CO_2$ ) at the moment of return of spontaneous circulation.

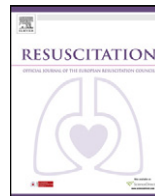
End-tidal  $CO_2$  monitoring in condition of constant ventilation: A useful guide during advanced cardiac life support.



Contents lists available at ScienceDirect

Resuscitation

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/resuscitation](http://www.elsevier.com/locate/resuscitation)



Clinical Paper

## How accurately can the aetiology of cardiac arrest be established in an out-of-hospital setting? Analysis by “Concordance in Diagnosis Crosscheck Tables”

Milana Pokorna<sup>a,b,c,\*</sup>, Emanuel Necas<sup>d</sup>, Roman Skripsky<sup>a,c</sup>, Jaroslav Kratochvil<sup>a,b</sup>, Michal Andrlik<sup>d</sup>, Ondrej Franek<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Emergency Medical Service Prague, Korunní 98, 10100 Prague-10, Czech Republic

<sup>b</sup> Emergency Department, University Hospital Motol, V Úvalu 84, 15006 Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Thomayer University Hospital, Vídeňská 800, 14000 Prague, Czech Republic

<sup>d</sup> Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, U Nemocnice 5, 12800 Prague, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 16 August 2010

Received in revised form

13 November 2010

Accepted 26 November 2010

Available online xxx

#### Keywords:

Aetiology of cardiac arrest

Out-of-hospital care

Cardiopulmonary resuscitation

Thrombolytic therapy

Myocardial infarction

Pulmonary embolism

### ABSTRACT

**Introduction:** Several previous studies have focused on establishing the cause of cardiac arrest (CA) during cardiopulmonary resuscitation (CPR) provided in an out-of-hospital setting.

**Objectives:** To analyze the ability of professional advanced life support providers to correctly establish the aetiology of cardiac arrest during out-of-hospital CPR.

**Study design:** A retrospective cohort study analysing 211 cases of out-of-hospital cardiac arrest.

**Method:** The aetiology assumed by out-of-hospital physicians was compared with the diagnosis that was later established by clinicians or pathologists.

**Results:** Cases were sorted into five diagnostic groups and the overall diagnostic concordance was 74.4% (157 of 211 cases). The cardiac aetiology was presumed in 132 out of 211 patients and confirmed in 135 out of 211 patients.

However, an analysis of individual cases of the cardiac causes of cardiac arrest revealed diagnostic matches in only 112 cases. Acute myocardial infarction (AMI) or pulmonary embolism (PE), both of which represent cases that can be potentially influenced by thrombolytic therapy, were presumed in 74 (53 + 21) and confirmed in 97 (77 + 20) cases, however with individual diagnostic matches in only 55 cases.

**Conclusion:** This study demonstrates the importance of analysing concordance in presumed and definitive diagnosis of individual cases, since an overall comparison in a cohort of cases may be highly misleading. It introduces the method of the crosscheck table for visualization and comparison of presumed and final diagnoses. The two alternative approaches of inclusion rule for applying the thrombolytic therapy in out-of-hospital care were discussed with regard to the recent TROICA study.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Many previous studies have sought to increase the number of patients with a good neurological outcome after successful resuscitation. These studies have concentrated on better basic life support (BLS) provided by lay persons,<sup>1,2</sup> telephone assisted cardio-pulmonary resuscitation (CPR),<sup>3–7</sup> more effective chest compressions,<sup>8–10</sup> optimizing the ventilation/compression ratio,<sup>11,12</sup> cooling after CPR<sup>13–15</sup> and other possibilities.

Several previous studies have focused on establishing the cause of cardiac arrest (CA) during CPR that is carried out in an out-of-hospital setting.<sup>16–24</sup> Some of these studies concluded that the most frequent cause of cardiac arrest is cardiac failure.<sup>25,26</sup> Other studies were aimed at identification of massive pulmonary embolism as the cause of cardiac arrest.<sup>27–29</sup> The TROICA study (Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest) aimed to improve the outcome of cardiac arrest patients with either cardiac aetiology or pulmonary embolism by early introduction of thrombolytic therapy. Unfortunately, the study was ended in 2006 without achieving its goal.<sup>30,31</sup>

Since for example early application of thrombolytic therapy depends on recognition of the cause of cardiac arrest, the ability of physicians to recognize the cause of cardiac arrest is important.

\* Corresponding author at: Emergency Medical Service Prague, Korunní 98, 10100 Prague-10, Czech Republic. Tel.: +420 603502193.

E-mail address: [MilanaP@seznam.cz](mailto:MilanaP@seznam.cz) (M. Pokorna).

This study examined the accuracy of the assumed diagnoses made by physicians at the time of CPR in an out-of-hospital setting.

## 2. Objectives

1. Assessing the ability of professionals giving advanced life support (ALS) to establish the correct aetiology of cardiac arrest in an out-of-hospital setting.
2. Testing utility of the "Concordance in Diagnosis Crosscheck Tables" in assessing diagnostic ability of the EMS personnel including testing their ability to identify patients with cardiac arrest caused by AMI and PE.

## 3. Study design

This is a retrospective cohort study analysing 211 cases with out-of-hospital cardiac arrest.

## 4. Methods

The patients were resuscitated in an out-of-hospital setting by personnel of the EMS (Emergency Medical Service) serving an area of 496 km<sup>2</sup> with 1.2 million inhabitants, responding to approximately 240 cases classified as "emergencies" per day. The EMS consisted of seven bases with physicians and 23 bases of teams with paramedics. Only one EMS base with physicians (base with a good cooperation with surrounding hospitals) participated in the study. The rescue team worked in a "two-tiered (rendez-vous) system", where two EMS teams met at the scene. One team consisted of a driver (basic emergency medicine technician) and a paramedic (advanced emergency medicine technician) and the other team consisted of a physician and a paramedic. In the cases of resuscitation both teams are always working together in the field. The physicians are specialist either in the emergency medicine or anaesthesiology. Two hundred and eleven cases of cardiac arrest, in which the assumed diagnosis could be crosschecked with the final diagnoses made by clinicians or pathologists, were analyzed.

### 4.1. Data collection

Data were collected from 1.1.2004 to 31.12.2006. Diagnostic feedback was obtained from hospitals or pathology departments taking patients from the EMS team. Diagnoses retrieved from five referral hospitals were taken as the reference ("correct") diagnoses. All these five hospitals provided complex postresuscitation care including cardiac catheterization, CT including angio-CT and other high-end diagnostic modalities available. Any attempt to analyze in-hospital examination procedures and data which had led to the reference diagnoses is not a part of this study. In an unsuccessful resuscitation case the reference diagnosis was that from the autopsy.

### 4.2. Ethics

The Ethical Committee of the EMS accepted the study protocol and approved the "no request patient's informed consent" before the beginning of the study, since enrolled patients were unconscious and the procedure did not interfere with provided medical care.

### 4.3. Inclusion criteria

The inclusion criteria entailed examination of records of ALS cases, regardless of the age (only four patients were younger than 18 years and two younger than 1 year) of the patients, the cause of car-

diac arrest, the first ECG rhythm pattern, bystander BLS and other ALS circumstances. Furthermore, only the cases where rescue team physicians indicated a basic I460 diagnosis (Cardiac arrest with successful resuscitation) or I469 diagnosis (Cardiac arrest unspecified) and also presumed aetiology of the cardiac arrest according to the International Classification of Diseases (ICD) were included. Finally, only cases with final clinical or autopsy diagnoses were used. (There were only 11 cases which failed the inclusion criteria due to the missing ICD aetiology code: three successful and eight unsuccessful resuscitations.)

### 4.4. Limitations of the study

The total number of 211 collected patients provided relatively small aetiology subgroups.

### 4.5. Presentation and evaluation of the results

The aetiologies assumed by the out-of-hospital physicians (members of the rescue team) were compared with the diagnoses later established in the hospital in the cases where circulation was restored, or by autopsy, in the cases where the patients died.

The results are presented in "Concordance in Diagnosis Crosscheck Tables" which shows the distribution of individual cases into diagnostic groups, both from the rescue team and from the hospital physicians/pathologists (Fig. 1).

Two different statistical evaluations were made. First, the Cohen's kappa ( $\kappa$ ) coefficient was calculated for each table. The  $\kappa$  is a statistical measure of inter-rater agreement for categorical items.<sup>32</sup> (If the raters are in complete agreement then  $\kappa = 1$ . If there is no agreement, then  $\kappa \leq 0$ ). In the condition of our study the  $\kappa$  measures the level of agreement between diagnostic categorization made by rescue team and the categorization made later in hospital.

Second, the subjective opinion of the rescue team was judged as it was a complex placement test. We endeavoured to evaluate the credibility of the rescue team physician decision by basic statistical measures (sensitivity, specificity, etc.). Each diagnosis was evaluated separately.

The left side of the table includes diagnoses, and the column A indicates the total numbers of patients assigned a particular diagnosis by rescue team. The upper part of the table contains the same diagnostic groups, and the row 1 indicates the total number of patients assigned to particular diagnostic groups by hospital clinicians or pathologists. The number of all cases in the study with correct diagnoses made by rescue team is given by the sum of numbers in all diagonal cells at the intersection of the column and the row belonging to a particular diagnosis.

For each diagnostic group "true positive"(TP) cases included patients with concordant diagnoses between rescue team and hospital physicians/pathologists (the numbers in the diagonal cells).

"False positive"(FP) cases for each diagnostic group were cases in which, diagnosis assumed by the rescue team was later shown to be incorrect in the hospital setting. Their numbers are presented in the row belonging to a diagnostic group with exception of the diagonal cell.

"False negative"(FN) cases for each diagnostic group were cases when the diagnosis later affirmed by hospital clinicians/pathologists was not recognized correctly by rescue team physicians. The numbers of FN cases are presented for each diagnostic group in the particular column with the exception of the diagonal cell.

All remaining records were judged as "true negative"(TN) cases for each diagnostic group [TN = 211 - (TP + FP + FN)].

Every table shows the entire set of patients. Nevertheless the tabulated statistical measures are associated with the row and



**A**

Total number of patients (Column A) (Row 1)		Correct diagnosis established by hospital physicians/pathologists					7.
		Cardiac	Respiratory	Other nontraumatic	Trauma	Submersion Drowning	
211		2. 135	2. 21	2. 40	2. 12	2. 3	
Presumed diagnosis of out-of-hospital physicians	Cardiac	1. 132 TP Card. 6. 112 FP Card. 6. 21	5. 6 FN Resp. 6	6. 13 FN Other 6. 13	6. 1 FN Trauma 6. 1	6. 0 FN Drow. 6. 0	
	Respiratory	1. 15 FP Resp. 4. 2 FN Card. 4. 2	3. 11 TP Resp. 3. 11	4. 2 FN Other 4. 2	4. 0 FN Trauma 4. 0	4. 0 FN Drow. 4. 0	
	Other nontraumatic	1. 52 FP Other 6. 21 FN Card. 6. 21	5. 3 FN Resp. 5. 3	6. 24 TP Other 6. 24	6. 3 FN Trauma 6. 3	6. 1 FN Drow. 6. 1	
	Trauma	1. 9 FP Trauma 6. 0 FN Card. 6. 0	5. 0 FN Resp. 5. 0	6. 1 FN Other 6. 1	6. 8 TP Trauma 6. 8	6. 0 FN Drow. 6. 0	
	Submersion Drowning	1. 3 FP Drow. 6. 0 FN Card. 6. 0	5. 1 FN Resp. 5. 1	6. 0 FN Other 6. 0	6. 0 FN Trauma 6. 0	6. 2 TP Drow. 6. 2	

**B**

Total number of patients (Column A) (Row 1)		Correct diagnosis established by hospital physicians/pathologists					7.
		Cardiac	Respiratory	Other nontraumatic	Trauma	Submersion Drowning	
211		135	21	40	2. 12	3	
Presumed diagnosis of out-of-hospital physicians	Cardiac	132 TP Card. 6. 112 FP Card. 6. 21	6. 6 FN Resp. 6. 6	6. 13 FN Other 6. 13	5. 1 FN Trauma 5. 1	6. 0 FN Drow. 6. 0	
	Respiratory	15 FP Resp. 6. 2 FN Card. 6. 2	6. 11 TP Resp. 6. 11	6. 2 FN Other 6. 2	5. 0 FN Trauma 5. 0	6. 0 FN Drow. 6. 0	
	Other nontraumatic	52 FP Other 6. 21 FN Card. 6. 21	6. 3 FN Resp. 6. 3	6. 24 TP Other 6. 24	5. 3 FN Trauma 5. 3	6. 1 FN Drow. 6. 1	
	Trauma	1. 9 FP Trauma 4. 0 FN Card. 4. 0	4. 0 FN Resp. 4. 0	4. 1 FN Other 4. 1	3. 8 TP Trauma 3. 8	4. 0 FN Drow. 4. 0	
	Submersion Drowning	3 FP Drow. 6. 0 FN Card. 6. 0	6. 1 FN Resp. 6. 1	6. 0 FN Other 6. 0	5. 0 FN Trauma 5. 0	6. 2 TP Drow. 6. 2	

**Fig. 1.** Title: Rules for reading “Concordance in Diagnosis Crosscheck Tables”. Legend: (A) Organization of the crosscheck tables using the respiratory cardiac arrest diagnostic group as an example. (1) Diagnostic groups and total numbers of patients assigned to each group by rescue team physicians. (2) The same diagnostic groups and total number of patients assigned to each group by hospital physicians/pathologists (final correct diagnoses). (3) True positive (TP) cases: patients with a concordant diagnosis of respiratory cardiac arrest made by rescue team physicians and hospital physicians/pathologists. (4) False positive (FP) cases: patients for whom a respiratory cause of cardiac arrest was incorrectly assumed by rescue team physicians. (5) False negative (FN) cases: patients for whom a non-respiratory cause of the cardiac arrest was incorrectly assumed by rescue team physicians. (6) True negative (TN) cases: patients for whom a non-respiratory cause of the cardiac arrest was correctly by rescue team physicians. (7) Statistics. (B) Organization of the crosscheck tables using the trauma cardiac arrest diagnostic group as an example.

the column related to the diagnoses under consideration (Fig. 1A). Every table thus contains as many particular statistical evaluations as many diagnosis are considered. As already indicated, TP + FP + FN + TN evaluation always concerns a particular diagnostic group. Consequently, number in a particular cell can be e.g. TP for one diagnosis but TN for another diagnosis and FN for still another one (compare Fig. 1A against B).

Sensitivity to recognize a particular diagnosis by rescue team physicians was calculated as TP/(TP + FN). The sensitivity measures the proportion of patients with a particular cause of the heart arrest which was correctly identified by rescue team physicians.

Specificity to establish a particular diagnosis was calculated as TN/(FP + TN). The specificity measures the proportion of patients which were correctly identified by rescue team physicians as not having a particular cause of the cardiac arrest.

The positive predicted value (PPV) was calculated as TP/(TP + FP). The negative predictive value (NPV) was calculated as TN/(FN + TN). The likelihood ratio (LR) was defined as: sensitivity/(1 - specificity). Statistical measures are presented in the appendix to each crosscheck table. P values for each crosscheck table were calculated by the Chi-square method in Graph Pad Prism software version 5.03.

**5. Results**

Table 1 contains overall information about the patients, including their outcomes.

Fig. 2 assigns diagnoses to five basic diagnostic groups, which are contained in the Utstein style template.<sup>33,34</sup> An overall concordance/discordance between diagnoses made by rescue team

**Table 1**  
Overall information about all patients including the outcome one year after cardiopulmonary resuscitation.

		Admitted to the hospital	Died before admission to the hospital
Total number	211	101	110
Sex	Males	73	82
	Females	28	28
Age (years)	From – To	1 – 87	1 – 92
	Mean	60	61
Body weight (kg)	From – To	6 – 160	5 – 250
	Mean	86	84
ECG rhythm	AS	56	69
	PEA	14	14
	VF	31	37
Witnessed	YES	86	27
	NO	15	83
Bystander CPR	YES	53	56
	NO	48	54
Bystander AED	YES	0	0
	NO	101	110
ANY ROSC	YES	101	30
	NO	0	80
Aetiology established by out-of-hospital providers	Cardiac	66	66
	Respiratory	10	5
	Other non-cardiac	24	28
	Traumatic	1	8
	Submersion	0	3
Survival CPC one year after CPR	1.normal life	5	0
	2.moderate handicap	10	0
	3.severe handicap	18	0
	4.vegetative state	43	0
	5.death	25	110

Abbreviations: CPR, cardiopulmonary resuscitation; CPC, cerebral performance categories; AS, asystole; PEA, pulse-less electrical activity; ROSC, return of spontaneous circulation.

physicians at the scene and the final diagnoses are presented for these five basic groups. Concordant diagnoses were made in 157 (74.4%) cases from 211 (i.e., Cardiac 112; Respiratory 11; Other non-traumatic 24; Trauma 8; Submersion 2). The  $\kappa$  coefficient for this table is 0.529 (with 95% confidence interval from 0.421 to 0.637). The strength of agreement is considered to be 'good' according to the scale proposed by Fleiss.<sup>35</sup>

Fig. 3 shows concordance/discordance of diagnoses in the diagnostic subgroups covering the cardiac cause and pulmonary embolism. Concordant diagnoses were made in 39 AMI patients (sensitivity 0.506 and specificity 0.896), arrhythmia was correctly diagnosed in four patients (sensitivity 0.250

and specificity 0.954), pulmonary oedema was correctly identified in 11 patients (sensitivity 0.393 and specificity 0.984) and other causes of cardiac failure were correctly indicated in two cases (sensitivity 0.222 and specificity 0.970). Pulmonary embolism was correctly recognized in nine patients (sensitivity 0.450 and specificity 0.937). The  $\kappa$  coefficient for this table is 0.398 (with 95% confidence interval from 0.315 to 0.481). The strength of agreement is considered to be 'poor' according to Fleiss.<sup>35</sup>

Fig. 4 focuses on the correct/incorrect diagnoses of AMI and PE presumed during out-of-hospital CPR. Two hundred and eleven patients were divided into three groups: one group where throm-

Total number of patients		Correct diagnosis established by hospital physicians/pathologists					TP - True Positive	FP - False Positive	FN - False Negative	TN - True Negative	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Likelihood ratio Sens/(1-Spec)		
		Cardiac	Respiratory	Other nontraumatic	Trauma	Submersion Drowning											
	211	135	21	40	12	3											
Presumed diagnosis of out-of-hospital physicians	Cardiac	132	112	6	13	1	Cardiac	112	20	23	56	0.830	0.737	0.848	0.709	3.15	
	Respiratory	15	2	11	2		Respiratory	11	4	10	186	0.524	0.979	0.733	0.949	24.88	
	Other nontraumatic	52	21	3	24	3	1	Other nontraumatic	24	28	16	143	0.600	0.836	0.462	0.899	3.66
	Trauma	9			1	8		Trauma	8	1	4	198	0.667	0.995	0.889	0.980	132.67
	Submersion Drowning	3		1			2	Submersion Drowning	2	1	1	207	0.667	0.995	0.667	0.995	138.67

Fig. 2. The diagnostic crosscheck of cases assigned to the five basic diagnostic groups by rescue team physicians and by hospital physicians/pathologists.

Total number of patients		Correct diagnosis established by hospital physicians/pathologists									TP - True Positive	FP - False Positive	FN - False Negative	TN - True Negative	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Likelihood ratio Sens/(1-Spec)
		Myocardial infarction	Arrhythmia	Pulmonary edema	Other cardiac failure	Pulmonary embolism	Cardiac tamponade	Cardiac not specified	Noncardiac etiology										
211		77	16	28	9	20	5	0	56										
Presumed diagnosis of out-of-hospital physicians	Myocardial infarction	53	39	4	5	3	1			1	39	14	38	120	0,506	0,896	0,736	0,759	4,85
	Arrhythmia	13	5	4	1	1				2	4	9	12	186	0,250	0,954	0,308	0,939	5,42
	Pulmonary edema	14	1		11					2	11	3	17	180	0,393	0,984	0,786	0,914	23,96
	Other cardiac failure	8	2	1		2	1	1		1	2	6	7	196	0,222	0,970	0,250	0,966	7,48
	Pulmonary embolism	21	6		3	1	9	1		1	9	12	11	179	0,450	0,937	0,429	0,942	7,16
	Cardiac tamponade	0						0		0	0	0	5	206	0,000	1,000	N/A	0,976	N/A
	Cardiac not specified	44	20	5	4	1	6	2	0	6	20	44	0	167	N/A	0,791	0,000	1,000	N/A
	Noncardiac etiology	58	4	2	4	1	3	1		43	43	15	13	140	0,768	0,903	0,741	0,915	7,93

Fig. 3. The crosscheck of diagnostic concordance/discordance in the cardiac aetiology subgroups and the pulmonary embolism group. The symbol "N/A" in the table means the value cannot be evaluated due to division by zero.

bolytic therapy should be effective ("AMI and PE\_TL") and two groups where thrombolytic therapy would not be effective ("Cardiac.nonTL" and "Noncardiac"). From 97 patients who suffered either AMI or PE out of total 211 cases of the cardiac arrest 55 patients were correctly recognized by the rescue team physicians (TP, sensitivity 0.567 and specificity 0.833), 19 patients were incorrectly assumed this cause (FP i.e., 17+2), in 42 patients AMI or PE were not recognized at the scene (FN i.e., 35+7), and 95 patients were correctly excluded from these diagnoses (TN i.e., 33+11+8+43). The  $\kappa$  coefficient for the table in Fig. 4 is 0.428 (with 95% confidence interval from 0.329 to 0.527). The strength of agreement is considered to be 'good' according to Fleiss.

The Chi-square test was used to test the significance of the calculated sensitivity and specificity values presented in the tables attached to Figs. 2-4. P-values for all the tables were less than 0.0001%, showing statistically highly significant and reliable sensitivity and specificity values with which the rescue team physicians established causes of cardiac arrest.

### 6. Discussion

The ability to establish the precise aetiology of cardiac arrest during resuscitation could be generally beneficial for the patients. However, as demonstrated in this study, accurate diagnosis during resuscitation in an out-of-hospital setting is not always possible. The present study is consistent with previous studies in that it identified cardiac aetiology as the most frequent cause of a sudden cardiac arrest (Fig. 2).<sup>25,26</sup> This is the first study that compares diagnoses given by resuscitating physicians working in an out-of-hospital setting to those established later by clinicians/pathologists by introducing a "Concordance in Diagnosis Crosscheck Tables". The Cohen's  $\kappa$  coefficient has been also used for evaluation of the diagnostic agreement. The strength of agreement has been evaluated according to the scale proposed by Fleiss.

The concordance between diagnoses was far from absolute. Even when only five broad diagnostic groups were considered, 9.4% of cases with assumed cardiac aetiology were reclassified to a non-cardiac aetiology group. On the other hand, 10.9% of patients who

Total number of patients		Correct diagnosis established by hospital physicians/pathologists			TP - True Positive	FP - False Positive	FN - False Negative	TN - True Negative	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Likelihood ratio Sens/(1-Spec)	
		AMI and PE_(TL)	Cardiac_(nonTL)	Noncardiac										
211		97	58	56										
Presumed diagnosis of out-of-hospital physicians	AMI and PE_(TL)	74	55	17	2	55	19	42	95	0,567	0,833	0,743	0,693	3,40
	Cardiac_(nonTL)	79	35	33	11	33	46	25	107	0,569	0,699	0,418	0,811	1,89
	Noncardiac	58	7	8	43	43	15	13	140	0,768	0,903	0,741	0,915	7,93

Fig. 4. The diagnostic crosscheck applied to groups of patients where thrombolytic therapy could be effective ("AMI and PE\_TL") versus two groups of patients where thrombolytic therapy would not be effective ("Cardiac.nonTL" and "Noncardiac").

were assumed to have non-cardiac aetiology were reclassified to the cardiac aetiology group (Fig. 2). This shows that any analysis that focuses only on a selected aetiology group (i.e., cardiac aetiology) while omitting other possible aetiologies, as has been used in some studies,<sup>36–40</sup> can introduce a bias into the results.

In this study the overall numbers of cases with a particular diagnosis made by rescue team physicians and later by hospital physicians/pathologists were close. This can give a false impression that rescue team arrived at highly accurate diagnoses during the resuscitation. For example, the out-of-hospital physicians estimated that 132 patients from a total of 211 (62.5%) suffered cardiac arrest because of a cardiac aetiology; while the hospital physicians/pathologists arrived at this diagnosis in 135 (63.9%) patients (Fig. 2). Also, the out-of-hospital physicians estimated that 21 out of 211 patients (9.95%) suffered cardiac arrest because of pulmonary embolism and the hospital physicians/pathologists established these diagnoses in 20 patients (9.47%) (Fig. 3). However, the analysis by crosscheck tables demonstrated that the accuracy was not far as high as indicated by the overall approach. Only 112 patients with cardiac aetiology of cardiac arrest were correctly assigned to this group by the physicians providing CPR (53% from total of 211, sensitivity 0.830, specificity 0.737; respectively 82% from 135 patients with cardiac aetiology confirmed by clinicians; Fig. 2). In the case of pulmonary embolism only 9 patients were correctly diagnosed by out-of-hospital physicians (4.2% from total of 211, sensitivity 0.450, specificity 0.937; respectively 45% from 20 patients with pulmonary embolism confirmed by clinicians) (Fig. 3).

The present study also focused on patients who could potentially benefit from thrombolytic therapy introduced early at the scene during resuscitation. A rationale for this analysis is given by recent TROICA study.

The study was terminated prematurely due to futility of tenecteplase administration.<sup>31</sup> The results of the TROICA study thus present a challenge for correctly identifying patients with the cardiac arrest due to either AMI or PE since only these patients could benefit from a thrombolytic therapy begun at the scene.

In Fig. 3, patients were divided into eight subgroups in order to differentiate patients with AMI and PE from other cardiac and non-cardiac aetiologies.

Fig. 4 focuses on the correct/incorrect diagnoses of AMI and PE presumed during out-of-hospital CPR and divides patients into subgroups where thrombolytic therapy could be or not hypothetically effective. The thrombolytic therapy-effective group includes patients for whom AMI or PE was explicitly indicated as the cause of cardiac arrest. The two thrombolytic therapy-ineffective groups included all other patients for whom the out-of-hospital physicians explicitly assumed a diagnosis of either a cardiac cause different from AMI or PE or a non-cardiac diagnosis. (The first diagonal field with 55 cases includes 39 correctly identified AMI, nine correctly diagnosed PE, one PE patient denoted as AMI and six AMI patients assumed as PE.)

The results presented in Fig. 4 show that if the thrombolytic therapy had been applied to all patients for whom out-of-hospital providers presumed a cardiac and PE aetiology of the cardiac arrest (as had been used in the TROICA study), the therapy would have been started in 153 (73%) of all 211 patients (74 + 79). Of these 153 patients, only 90 patients would have correctly received the therapy (55 + 35). The therapy would have been incorrectly administered to 63 patients (FP: 17 + 2 and TN: 33 + 11). The thrombolytic therapy would have not been administered to 7 patients actually suffering AMI or PE (FN). In 51 cases, the treatment would have not been correctly used (TN: 8 + 43).

On the other hand, if the thrombolytic therapy had been given only to those patients for whom the out-of-hospital team presumed either AMI or PE, the therapy would have been applied to 74 (35%) patients out of 211. Fifty-five patients out of these 74 patients

would have been treated correctly and 19 patients would have been given the therapy incorrectly (FP: 17 + 2). For 42 patients, thrombolytic therapy would have not been used although it had been indicated (35 + 7). In 95 cases, thrombolytic therapy would have not been correctly used (33 + 11 + 8 + 43).

It is obvious that each of the two approaches has its advantages and disadvantages. The first approach is more sensitive (sensitivity 0.928, specificity 0.447) and is connected with a higher risk of incorrectly initiated thrombolytic therapy (29.9% of all 211 cases). However, the risk that thrombolytic therapy would not be applied is low (3.3%). Using the more specific second approach (sensitivity 0.567, specificity 0.833), the risk of incorrectly initiated thrombolytic therapy would be much lower (9% of all cases, including 17 patients confirmed as “Cardiac\_nonTL” where the risk of dangerous side effects of thrombolytic therapy is low, and only two patients were confirmed as “Noncardiac” where the risk of dangerous side effects associated with thrombolytic therapy is high). However, the number of patients that should have received thrombolytic therapy, but failed to receive it, would be significantly increased (19.9%). The analysis utilizing the “Crosscheck tables” approach thus shows that neither of the approaches can be considered to be clearly preferable considering the risks versus the benefits.

## 7. Conclusions

The ability to establish a precise aetiology of the cause of cardiac arrest during resuscitation could be beneficial. However, as demonstrated in this study, accurate diagnosis during resuscitation at the scene is not always possible. The present study demonstrates the importance of comparison of an out-of-hospital diagnosis regarding the aetiology of the cardiac arrest with the final hospital diagnosis. Such comparisons should be made for each individual patient rather than collectively for groups, as the results may be misleading. This study introduces a crosscheck table, which contains the diagnoses given at the scene by rescue team physicians compared with those established subsequently in a hospital or by autopsy. The two alternative approaches of inclusion rule for applying the thrombolytic therapy in out-of-hospital care were discussed in regard to the recent TROICA study.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

## Acknowledgments

The work was supported by the grants IGA NR/7970-3 provided by the Ministry of Health of the Czech Republic and MSM 0021620806. We would like to thank Petra Sukupová for her help in collecting data from the hospitals and all cooperative physicians of Prague's hospitals and departments of pathology.

## References

- Assar D, Chamberlain D, Colquhoun M, et al. Randomised controlled trials of staged teaching for basic life support. 1. Skill acquisition at bronze stage. *Resuscitation* 2000;45:7–15.
- Smith A, Colquhoun M, Woollard M, Handley AJ, Kern KB, Chamberlain D. Trials of teaching methods in basic life support (4): comparison of simulated CPR performance at unannounced home testing after conventional or staged training. *Resuscitation* 2004;61:41–7.
- Roppolo LP, Pepe PE, Cimon N, et al. Modified cardiopulmonary resuscitation (CPR) instructions protocols for emergency medical dispatchers: rationale and recommendations. *Resuscitation* 2005;65:203–10.
- Rea TD, Eisenberg MS, Culley LL, et al. Dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation and survival in cardiac arrest. *Circulation* 2001;104:2513–7.
- Heward A, Dunohoe RT, Whitbread M. Retrospective study into the delivery of telephone cardiopulmonary resuscitation to “999” callers. *Emerg Med J* 2004;21:233–4.



6. Franek O. Dispatcher-assisted CPR improves survival from non-traumatic out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2006;70:307.
7. Woollard M, Smith A, Whitfield R, et al. To blow or not to blow: a randomised controlled trial of compression-only and standard telephone CPR instructions in simulated cardiac arrest. *Resuscitation* 2003;59:123–31.
8. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2005;293:299–304.
9. Sanders AB, Ewy GA. Cardiopulmonary resuscitation in the real world: when will the guidelines get the message? *JAMA* 2005;293:363–5.
10. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2005;293:305–10.
11. Yu T, Weil MH, Tang W, et al. Adverse outcomes of interrupted precordial compression during automated defibrillation. *Circulation* 2002;106:368–72.
12. Sigurdsson G, Yannopoulos D, McKnite SH, Lurie KG. Cardiorespiratory interactions and blood flow generation during cardiac arrest and other states of low blood flow. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:183–8.
13. Arrich J, Holzer M, Herkner H, Müllner M. Cochrane corner: hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 2010;110:1239.
14. Howes D, Ohley W, Dorian P, et al. Rapid induction of therapeutic hypothermia using convective-immersion surface cooling: safety, efficacy and outcomes. *Resuscitation* 2010;81:388–92.
15. Skulec R, Truhlar A, Ostádal P, et al. Current cooling methods for induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors. *Vnitr Lek* 2009;55:1060–9.
16. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003;89:839–42.
17. Kuisma M, Alaspää A. Out of hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. Epidemiology and outcome. *Eur Heart J* 1997;18:1122–8.
18. Ong ME, Osmond MH, Gerien R, Nesbitt L, Tran ML, Stiell I. OPALS study group. Comparing pre-hospital clinical diagnosis of pediatric out-of-hospital cardiac arrest with etiology by coroner's diagnosis. *Resuscitation* 2007;72:26–34.
19. Pierce LC, Courtney DM. Clinical characteristic of aortic aneurysm and dissection as a cause of sudden death in outpatients. *Am J Emerg Med* 2008;26:1042–6.
20. Suzuki H, Sakurai M, Fujimoto M, Tsuchiya T, Sakaida H, Taki W. Complete recovery from aneurysmal subarachnoid hemorrhage associated with out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Eur J Emerg Med* 2010;17:42–4.
21. Inamasu J, Miyatake S, Tomioka H, et al. Headache, cardiac arrest, and intracranial hemorrhage. *J Headache Pain* 2009;10:357–60.
22. Bongaerts D, Wojciechowski M, Suys B, Luijckx M, Van Marck E, Jorens PG. Plastic bronchitis in a 5-year-old causing asystole and fatal outcome. *J Asthma: Off J Assoc Care Asthma* 2009;46:586–90.
23. Olasveengen TM, Eftestol T, Gundersen K, Wik L, Sunde K. Acute ischemic heart disease alters ventricular fibrillation waveform characteristic in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:412–7.
24. Steger HV, Rimbach K, Muller E, Breikreutz R. Focused emergency echocardiography: lifesaving tool for a 14-year-old girl suffering out-of-hospital pulseless electrical activity arrest because of cardiac tamponade. *Eur J Emerg Med* 2009;16:103–5.
25. Eisenberg MS, Cummins RO, Larsen MP. Numerators, denominators, and survival rates: reporting data from out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 1991;9:544–6.
26. Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, Weston SA, Roger VL. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA* 2008;300:2022–9.
27. Chopin C, Philippe Fesard P. Use of capnography in diagnosis of pulmonary embolism during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1990;18:353–7.
28. Kline JA, Arunachlam MDM. Preliminary study of the capnogram waveform area to screen for pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 1998;289–95.
29. Truhlar A, Cerny V, Solar M, Parizkova R, Hrubá I, Zabka L. Out-of-hospital cardiac arrest from air embolism during sexual intercourse: case report and review of the literature. *Resuscitation* 2007;73:475–84.
30. Spöhr F, Arntz HR, Bluhmki E, et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur J Clin Invest* 2005;35:315–23.
31. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008;359:2651–62. [www.nejm.org](http://www.nejm.org).
32. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Edu Psychol Measur* 1960;19:37–46.
33. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein style. *Circulation* 1991;84:960–75.
34. Jacobs I, Nadkarni V. ILCOR task force on cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitations outcome. cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports. *Circulation* 2004;110:3385–97.
35. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley; 1981.
36. Bottiger BW, Grabner C, Bauer H, et al. Long-term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a mid-sized urban/suburban area. *Heart* 1999;82:674–9.
37. Eisenberg MS, Hallstrom A, Bergner L. Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1982;306:340–3.
38. Eisenberg MS, Bergner L, Hallstrom A. Survivors out-of-hospital cardiac arrest: morbidity and long term survival. *Am J Emerg Med* 1984;2:189–92.
39. Goldstein S, Landis JR, Leifton R, et al. Characteristic of the resuscitated out-of-hospital cardiac arrest victim with coronary heart disease. *Circulation* 1981;64:977–84.
40. Rockswold G, Sharma B, Ruiz E, et al. Follow-up of 514 consecutive patients with cardiopulmonary arrest outside the hospital. *J Am Coll Emerg Phys* 1979;8:216–20.



doi:10.1016/j.jemermed.2009.04.064

## Selected Topics: Prehospital Care

### A SUDDEN INCREASE IN PARTIAL PRESSURE END-TIDAL CARBON DIOXIDE ( $P_{ET}CO_2$ ) AT THE MOMENT OF RETURN OF SPONTANEOUS CIRCULATION

Milana Pokorná, MD,\*†|| Emanuel Nečas, PROF MD,‡ Jaroslav Kratochvíl, MD,\*§ Roman Skřípský, MD,\*||  
 Michal Andrlík, ING,‡ and Ondřej Franěk, MD\*

\*Emergency Medical Service Prague, Prague, Czech Republic, †Department of Emergency Medicine, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic, ‡Department of Pathophysiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic, §2nd Department of Internal Medicine, University Hospital Na Bulovce, Prague, Czech Republic, and ||Department of Anaesthesiology and Resuscitation, Thomayer University Hospital, Prague, Czech Republic

Reprint Address: Milana Pokorná, MD, Emergency Medical Service Prague, Korunní 98, Prague 10100, Czech Republic

**Abstract—Background:** Previous studies established that a level of partial pressure end-tidal carbon dioxide ( $P_{ET}CO_2$ ) of 10 mm Hg divided patients undergoing advanced life support (ALS) into those likely to be resuscitated (values > 10 mm Hg) and those likely to die during ALS (values < 10 mm Hg). **Objective:** The study tested the significance of a sudden increase in the  $P_{ET}CO_2$  in signaling the return of spontaneous circulation (ROSC) during ALS. **Material and Methods:**  $P_{ET}CO_2$  values were continuously recorded during ALS in out-of-hospital patients with cardiac arrest. Constant ventilation was maintained by an automatic device. There were 108 patients, representing two extreme outcomes of ALS, who were subdivided into two groups. The first group included 59 patients with a single ROSC followed by a stable spontaneous circulation. The second group included 49 patients with no signs of ROSC. **Results:** ROSC was associated with a sudden increase in  $P_{ET}CO_2$  that remained significantly higher than before ROSC.  $P_{ET}CO_2$  did not rise during the entire ALS in the second group of patients without ROSC and was lower than in the first group of patients. **Conclusions:** In constantly ventilated patients,  $P_{ET}CO_2$  is significantly higher (about 10 mm Hg) after ROSC than before ROSC. A sudden increase in  $P_{ET}CO_2$  exceeding 10 mm Hg may indicate ROSC. Consequently, the rule of 10 mm Hg may be extended to include a sudden increase in continuously recorded  $P_{ET}CO_2$  by more than 10 mm Hg as an indicator of the possibility of ROSC. © 2010 Elsevier Inc.

**Keywords—cardiac arrest; advanced life support; capnography; end-tidal carbon dioxide; return of spontaneous circulation; asynchronous compression-ventilation; cardiopulmonary resuscitation**

#### INTRODUCTION

Outcome of advanced life support (ALS) is determined by many factors, including severity of the primary insult, time elapsed between cardiac arrest and beginning of the basic life support (BLS) and ALS itself, the efficiency of BLS and ALS, cause of the cardiac arrest, patient's general state of health, and environmental circumstances. Of these factors, only ALS efficiency is under the control of the care providers. Therefore, any information regarding efficiency of ALS during its delivery is desirable, especially because frequent pulse checking and electrocardiogram (ECG) rhythm analysis may negatively interfere with the efficiency of ALS (1).

The partial pressure end-tidal carbon dioxide ( $P_{ET}CO_2$ ) level reflects tissue metabolism, tissue and lung perfusion, and alveolar ventilation. Under constant ventilation,  $P_{ET}CO_2$  reflects the level of circulation and intensity of the body's aerobic metabolism. Spontaneous circulation (SC) has been reported to be more effective in comparison with chest compression in the level of cardiac output

reached (2). This provided a rationale for the observation by Kalenda that an increase of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> occurs after ROSC (3). This has been confirmed in both experimental and clinical studies (4–7). Two experimental and one clinical study demonstrated a linear relationship between the cardiac output and P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> (8–10). Some other studies on out-of-hospital and hospital resuscitations also confirmed that P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> level after ROSC is higher than before ROSC (6,11,12). Other studies have been aimed at using P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> to discriminate between patients suffering cardiac arrest with a chance for ROSC from those destined to die (13–18). These studies have concluded that a P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> value of 10 mm Hg may serve as such a threshold value.

The ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) Consensus on Science and Treatment Recommendations in 2005 mentioned the use of capnometry as a possible early indicator of ROSC (19).

A principle goal of the present study was to analyze changes in P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> levels around the ROSC point with an ultimate goal of determining whether an increase in P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> level could be used as a reliable indicator of ROSC.

## MATERIALS AND METHODS

### *Study Design*

This was a retrospective case control study. P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> was continuously monitored during out-of-hospital ALS delivered to patients in cardiac arrest. Subsequently, the P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> recordings were analyzed in two extreme groups of cases: the first group of patients were those with a single uncomplicated ROSC followed by stable SC; the second group of patients were those with an unsuccessful ALS resuscitation without any sign of ROSC, who died at the scene. Collected data were also used to compare P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> levels during the chest compression period of ALS and during the SC period in successfully resuscitated patients.

The patients were resuscitated in the out-of-hospital setting by Emergency Medical Services (EMS) personnel, serving an area of 496 km<sup>2</sup> with 1.5 million inhabitants, responding to approximately 90,000 calls a year. The rescue team worked in a “two-tiered system” (“rendezvous”) with two EMS teams, one consisting of a driver and a paramedic (a large ambulance) and the other of a physician and a paramedic (a small rapid response unit vehicle), who met at the scene.

Twelve physicians participated in collection of this study data according to a strict protocol. All the physicians were either emergency physicians or anesthesiologists skilled in tracheal intubation and providing ALS.

They voluntarily agreed to follow the protocol, which included the use of constant ventilation of intubated patients by an automatic device, and use of the asynchronous ventilation/compression ALS mode.

The Ethical Committee of the EMS accepted the study protocol and approved the “no request of patient’s informed consent” before beginning the study because enrolled patients were unconscious, the procedure was non-invasive, and it did not interfere with or alter the medical care provided.

The data were collected during the years 2004–2006. The European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2000 and 2005 (since January 2006) were followed during ALS, including its recommendation for checking the pulse and the pharmacotherapy (20,21).

P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> values were continuously observed by the EMS physician and also were recorded every second on a Personal Computer Memory Card International Association card (PCMCIA, Flash 4 MB; Pretec, Taipei, Taiwan). The course of ALS was monitored by a Zoll M Series instrument (ZOLL Medical Corporation, Chelmsford, MA). This device enables continuous recording of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> (kPa or mm Hg) and of respiratory rate using a single solid infrared CapnoStat mainstream carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) sensor (Respironics Novamatrix, Inc., Wallingford, CT). The capnography sensor was calibrated every morning.

Return of spontaneous circulation (ROSC) was defined by an EMS physician as a palpable central pulse (usually carotid artery) in the absence of chest compressions, and by an organized spontaneous ECG rhythm followed by a measurable blood pressure (20,21). The time when the palpable pulse was noted for the first time was marked on the ECG strip and was used as time zero in off-line analysis of the entire ALS course with ROSC.

All patients were intubated and a constant lung ventilation was maintained for each patient during the entire P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> recording period to avoid bias due to variation in the alveolar ventilation. The automatic ventilation device used was Oxylog 2000 (Dräger Medical AG & Co. KG, Lübeck, Germany). A tidal volume of 7–10 mL/kg, a respiratory rate of 8–12 breaths/min, and 100% oxygen (FiO<sub>2</sub>) were applied. Chest compressions, at a rate of 100/min, were performed independent of the ventilation (20,21). The pulse checking was performed every 2 min, except in the case of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> significantly increasing, at which time the pulse was checked immediately.

The study design involved collecting data from 70 cases in patients transferred to the hospital and 70 cases in patients who died at the scene. Records of patients who received ALS were reviewed regardless of age, cardiac arrest etiology, first ECG rhythm pattern, or bystander BLS. Also included were patients with other relevant ALS circumstances, such as ROSC followed by

a stable SC, and the recording time for  $P_{ET}CO_2$  was longer than 6 min before and after ROSC (59 cases). In addition, records were reviewed for patients in whom no sign of ROSC was noted during the entire ALS and the duration of  $P_{ET}CO_2$  recording was longer than 15 min (49 cases). Exclusion criteria included patients with either capno-sensor moisturizing or contamination with blood, as well as patients who received sodium bicarbonate. In addition, 32 records out of a total of 140 collected were excluded, from patients in whom ROSC was achieved but the ensuing SC was unstable and failed again, once or repeatedly. A total of 108 records were reviewed for the study.

### Data Collection and Analysis

For each case, data recorded included the patient's age, sex, initial ECG rhythm, whether or not the arrest was witnessed, whether or not bystander BLS was provided, cause of the cardiac arrest, survival, and quality of life. All data were stored in the study database.

Continuously recorded  $P_{ET}CO_2$  values for the group with ROSC were categorized as follows. Before ROSC: average value was the mean of values during the chest compression period; initial value was the first value obtained at the beginning of ALS; final value was the last value obtained during the chest compression period; maximum value was the highest value obtained during the chest compression period; minimum value was the lowest value obtained during the chest compression period.  $P_{ET}CO_2$  value at the moment of ROSC was defined as the value at the moment when pulse was palpable for the first time. After ROSC: average value was the mean of values of the time interval from ROSC to the last value obtained before admission to hospital; initial value was the value obtained 2 min after ROSC; final value was the last value obtained before admission to the hospital; maximum value was the highest value obtained during the spontaneous circulation period; minimum value was the lowest value obtained during the spontaneous circulation period.

The  $P_{ET}CO_2$  values for the group with no sign of ROSC were categorized as follows: average value was the mean of values from the entire ALS course; initial value was the first value obtained at the beginning of ALS; final value was the last value obtained at the moment when ALS effort was terminated; maximum value was the highest value obtained during ALS; minimum value was the lowest value obtained during ALS.

Because the study was primarily aimed at answering the question of whether a sudden increase of  $P_{ET}CO_2$  level could be used as an early indicator of ROSC, all  $P_{ET}CO_2$  records were analyzed in 2-min steps in the

following manner. Most frequent values (modes) occurring during a 2-min interval were tested with regard to arbitrarily set threshold "increase" values of 2, 5, 10, 15, and 20 mm Hg and compared to the previous interval. A case where the increase equaled or exceeded a particular threshold value, and ROSC was diagnosed concurrently, was labeled "True Positive." When the increase occurred but ROSC was not diagnosed, the case was labeled "False Positive." "False Negative" was a case where an increase exceeding a threshold value did not occur but ROSC was diagnosed. "True Negative" was when such an increase did not occur and ROSC was not diagnosed in the particular 2-min time interval.

### Statistical Analysis

The mean values and standard deviations from  $P_{ET}CO_2$  measurements recorded in 59 patients before and after ROSC were compared by the two-tailed paired *t*-test using GraphPad Prism version 4.00 for Windows (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)). In the second group, only the mean values and standard deviations were calculated for each patient.

## RESULTS

A summary of data on the 108 analyzed cases of ALS, subdivided into two groups, is presented (Table 1).

The mean duration of  $P_{ET}CO_2$  recordings in 59 cases with ROSC was 18 min before ROSC and 33 min after ROSC. The average of the mean levels of  $P_{ET}CO_2$  was  $26.65 \pm 12.00$  mm Hg ( $3.55 \pm 1.6$  kPa) before ROSC and  $36.60 \pm 12.44$  mm Hg ( $4.8 \pm 1.66$  kPa) after ROSC ( $p < 0.0001$ ). Results of the paired *t*-test, comparing  $P_{ET}CO_2$  after ROSC to its level before ROSC in individual cases, indicated that the increase in  $P_{ET}CO_2$  around the moment of ROSC was significant ( $p < 0.0001$ ). The mean difference of  $P_{ET}CO_2$  level before and after ROSC was 9.95 mm Hg (1.32 kPa) and the 95% confidence interval of the difference was 6.46–13.50 mm Hg (0.86–1.8 kPa). The entire waveform of  $P_{ET}CO_2$  recordings from 59 patients with restored spontaneous circulation demonstrates a significant increase at the moment of ROSC diagnosis, followed by an overshoot (Figure 1).

The mean duration of  $P_{ET}CO_2$  recordings from 49 patients without any sign of ROSC was 29 min. The average of the mean levels of  $P_{ET}CO_2$  was  $16.68 \pm 9.1$  mm Hg ( $2.24 \pm 1.21$  kPa). The waveform of all  $P_{ET}CO_2$  values from these patients was flat and positioned lower than in the preceding group of successfully resuscitated patients, even when comparing their mean values before



**Table 1. The 108 Analyzed Cases Divided into Two Groups**

	Data for Two Groups of Patients Included in the Study	
	1 <sup>st</sup> Group	2 <sup>nd</sup> Group
	Single ROSC Followed by a Stable Spontaneous Circulation	Without any Sign of ROSC
Number of patients (108 total)	59	49
Sex		
Male	41	40
Female	18	9
Age (years)		
Range	0.5–90	0.5–92
Mean	58	62
Body weight (kg/lb)		
Range	6 kg (13.2 lb)–140 kg (308 lb)	5 kg (11 lb)–120 kg (264 lb)
Mean	83 (182.6 lb)	83 (182.6 lb)
ECG rhythm		
AS	32	30
PEA	7	5
VF/VT	20	14
Witnessed		
Yes	48	37
No	11	12
Bystander CPR		
Yes	31	23
No	28	26
Bystander AED		
Yes	0	0
No	59	49
Etiology established by out-of-hospital providers		
Cardiac	39	39
Non-cardiac	17	8
Traumatic	3	2
Not established	0	0
Survival and quality of life (1–5) of surviving patients 6 weeks after resuscitation		
Normal life	6	0
Moderate handicap	4	0
Severe handicap	8	0
Vegetative state	40	0
Death	1	49

ROSC = return of spontaneous circulation; ECG = electrocardiogram; AS = asystole; PEA = pulseless electrical activity; VF/VT = ventricular fibrillation/ventricular tachycardia; CPR = cardiopulmonary resuscitation; AED = automated external defibrillator.

ROSC (Figure 2). Four patients who did not achieve ROSC presented with extremely high P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> values.

Table 2 presents the average, maximum, minimum, initial, and final levels of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> for both groups of patients. In addition, for the group of patients with successful ALS courses, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> level is compared in three different parts of the ALS course (before ROSC, at the moment of ROSC, and after ROSC). Comparison of the chest compression periods in successfully resuscitated patients (i.e., before ROSC) and those with no ROSC shows that mean levels of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> (average, initial, final, maximum, and minimum) were always higher in patients who achieved ROSC (Table 2). However, in both cases there was a considerable overlap of absolute values.

Comparison of the period of spontaneous circulation after ROSC to the chest compression period preceding

ROSC shows that the mean levels of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> (average, initial, final, maximum, and minimum) were always higher during the spontaneous circulation period after ROSC.

Table 3 analyzes data with respect to an increase in P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> occurring during successive 2-min period and exceeding arbitrarily set threshold values. The percent frequencies of “True Positive” response in patients with ROSC and “False Positive” response in patients without ROSC are presented for the specific threshold values (Table 3).

## DISCUSSION

This study applied P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> monitoring to out-of hospital resuscitation (ALS) of patients with cardiac arrest who

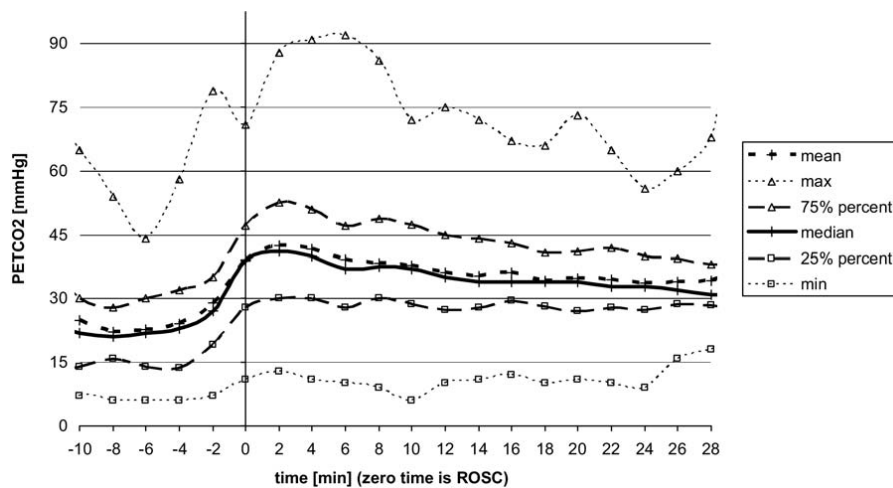


Figure 1. Diagrammatic overview of  $P_{ET}CO_2$  values recorded before and after ROSC in a group of 59 patients with a single ROSC followed by a stable spontaneous circulation. The moment declared by ALS providers as ROSC was set as time zero for all analyzed patients.

were intubated and had constant lung ventilation maintained by an automatic device. The latter procedure is important because any fluctuation in the alveolar ventilation (for example, by using a self-inflating bag) may be expected to interfere with  $P_{ET}CO_2$  as indicator of the cardiac output, because principle variables affecting  $P_{ET}CO_2$  values are the entire body metabolism, cardiac output, and also alveolar ventilation. In comparison to previous studies aimed at evaluation of  $P_{ET}CO_2$  measurements during ALS, this study concentrated on a  $P_{ET}CO_2$  change at the moment of ROSC with the aim of testing whether a sudden increase in  $P_{ET}CO_2$  could be used as an early indicator of ROSC (11,12).

Kalenda, in 1978, noted that ROSC was accompanied by a sudden steep increase of  $P_{ET}CO_2$  (3). A positive correla-

tion between a wide range of cardiac outputs and  $P_{ET}CO_2$  values during constant ventilation has been demonstrated in both experimental and clinical studies (8–10). The ILCOR Consensus on Science and Treatment Recommendations in 2005, and others, mentioned the use of capnometry as an early indicator of ROSC (19).

Regarding capnometry use in ALS, a rule of 10 mm Hg was suggested by Wayne et al., who showed that  $P_{ET}CO_2 < 10$  mm Hg is associated with a very low chance of a successful resuscitation outcome (13–18). Grmec et al. showed that the  $P_{ET}CO_2$  level is about 10 mm Hg higher after ROSC than before ROSC in most cases (6,11,12). Our results thus corroborate previous reports showing that  $P_{ET}CO_2$  after ROSC is associated with significantly higher values of  $P_{ET}CO_2$ , compared

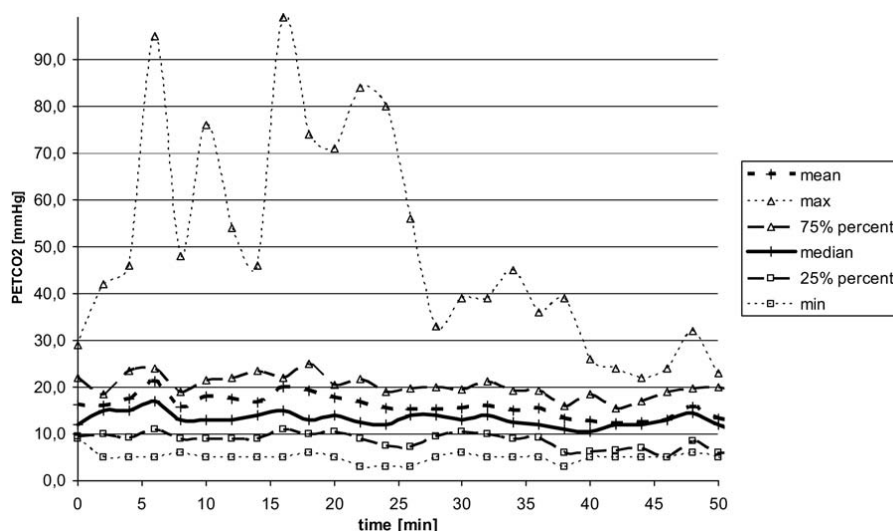


Figure 2. Diagrammatic overview of  $P_{ET}CO_2$  values recorded during ALS in the group of 49 patients who failed to achieve ROSC.

**Table 2. The Average, Initial, Final, Maximum, and Minimum P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> Values for Two Groups of Patients\***

P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub>	59 Patients with ROSC Followed by Stable Spontaneous Circulation			49 Patients with No Sign or ROSC	
	Before ROSC (Chest Compression Period) Average P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> mm Hg ± SD	ROSC (Moment of Palpable Pulse) Average P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> mm Hg ± SD	After ROSC (SC Period) Average P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> mm Hg ± SD	Entire (Chest Compression Period) Average P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> mm Hg ± SD	
Average	26.65 ± 12.00 (range 8–65)	39.14 ± 15.37	36.6 ± 12.44 (range 12–68) <i>p</i> < 0.0001	16.68 ± 9.10 (range 6–47) <i>p</i> < 0.0001	
Initial	26.78 ± 14.99 (range 5–71)		42.54 ± 18.12 (range 13–88) <i>p</i> < 0.0001	16.33 ± 10.2 (range 5–54) <i>p</i> < 0.0001	
Final	28.95 ± 14.47 (range 7–79)		33.07 ± 12.55 (range 6–65) <i>p</i> < 0.0001	13.33 ± 10.53 (range 3–51) <i>p</i> < 0.0001	
Maximum	35.86 ± 14.47 (range 12–79)	71	48.52 ± 18.52 (range 15–99) <i>p</i> < 0.0001	28.41 ± 18.14 (range 9–99) <i>p</i> = 0.0194	
Minimum	18.69 ± 12.18 (range 0–61)	11	28.73 ± 12.19 (range 6–64) <i>p</i> < 0.0001	8.10 ± 13.74 (range 3–18) <i>p</i> < 0.0001	

\* The group with successful ALS courses shows P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> levels in three different stages of the ALS course (before ROSC period, at the moment of ROSC, and after ROSC period). ROSC = return of spontaneous circulation; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> = partial pressure end-tidal carbon dioxide.

with those before ROSC (11,12). The overshoot of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> after ROSC suggested by our data (summarized in Figure 1) points to an insufficiency of circulation and tissue perfusion during the chest compression period when compared to spontaneous circulation after successful ROSC.

Absolute P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> values should be interpreted with caution. In the present study, 6 of 59 patients from the first group, with successful and uncomplicated ROSC, started with very low (< 9.37 mm Hg, i.e., < 1.25 kPa) P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> values, similar to findings in some previous studies (15,16). On the other hand, 4 of 49 patients in the second group of patients presented initially with supernormal P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> values (> 41.25 mm Hg, i.e., > 5.5 kPa), and one patient sustained extremely high values for 16 min of ALS although no ROSC was achieved. As discussed below, this might have been due to a measurement error.

Absolute P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> levels depend not only on cardiac output but also on lung ventilation and other factors such as the presence and duration of asphyxia preceding ALS, or a decrease in body temperature, or eventually, peripheral vasoconstriction interfering with CO<sub>2</sub> release from peripheral tissues (22–25). There was a relatively large range of absolute ventilation parameters (7–10 mL/kg) in the present study, which was almost certainly caused by the fact that exact body weight was determined only later, in the intensive care unit or autopsy room.

In cases of unsuccessful ALS that did not result in any notable ROSC, the waveform of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> values was flat throughout the entire ALS course (Figure 2). This confirms that steadily low P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> values can predict an unsuccessful ALS, as was reported previously (13–18). Four of 49 patients who did not achieve ROSC presented initially with supernormal P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> values. We suggest that this might be caused by a measurement error. The “main stream” sensor used in this study is more prone to contamination with foamy sputum when compared to the “side stream” sensor. Whereas its contamination with concentrated blood resulted in an error signal, its contamination with highly diluted blood made it falsely appear to be a high P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> value (unpublished results). This could be due to a close absorbance maximum of CO<sub>2</sub> (426 nm) and that of hemoglobin (430 nm).

### Limitations

Limitations of the present study include the fact that only two extreme model situations were analyzed: cases where an uncomplicated ROSC was followed by stable SC, and cases with no sign of ROSC. Consequently, 32 cases were excluded on the basis of a less distinct ALS course (11 of them were admitted to the hospital). The study also did not cover cases when circulation restarted im-

**Table 3. The Incidence of a Sudden Increase of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> Exceeding Indicated Threshold Values for the Two Groups of Patients\***

	mm Hg ≥ 2	mm Hg ≥ 5	mm Hg ≥ 10	mm Hg ≥ 15	mm Hg ≥ 20
59 patients who achieved ROSC followed by stable SC					
True positive	56	53	47	29	22
False negative	3	6	12	30	37
Sensitivity (TPR)	0.95	0.9	0.8	0.49	0.37
49 patients who did not achieve SC					
False positive	42	28	20	9	4
True negative	7	21	29	40	45
Specificity (FPR)	0.86	0.57	0.41	0.18	0.08

\* The sensitivity (TPR = true positive rate) and specificity (FPR = false positive rate) are calculated with respect to the occurrence of ROSC.

ROSC = return of spontaneous circulation; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> = partial pressure end-tidal carbon dioxide.

mediately after defibrillation because these patients were not intubated and, consequently, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> values were not available. This causes a significant bias in the survival and outcome results presented in Table 1, as these were cases with mostly a good outcome.

## CONCLUSIONS

The study demonstrates that constantly ventilated patients undergoing ALS in out-of-hospital conditions have a significantly higher P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> of about 10 mm Hg (1.33 kPa) after ROSC than before ROSC. It also shows that an increase in P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> > 10 mm Hg (1.33 kPa), coming relatively suddenly, is likely to indicate ROSC. Consequently, the rule of 10 mm Hg may be extended to include the utilization of a sudden increase of more than 10 mm Hg in continuously recorded P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> as an indicator of likelihood of ROSC. In addition, this may indicate a suitable moment for checking the pulse, which otherwise is measured in 2-min intervals according to present recommendations.

*Acknowledgment*—This work is a part of the study “Sudden cardiac arrest in out-of-hospital care. Analysis of causes and comparison of different methods recommended for circulatory restoration.” The study was financially supported from the grant IGA NR/7970-3 provided by the Ministry of Health of the Czech Republic and by the project MSM 0021620806 of the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic. The authors would like to acknowledge all contributors, Drs.: T. Garnol, M. Sykorova, A. Skoupy, R. Zub, K. Kucera, D. Kobr, J. Knor, J. Vosatka, T. Charvat, M. Uher, J. Valasek, who collaborated in collection of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> data; Dr. Z. Schwarz who provided general support for the study and all cooperative physicians of Prague’s hospitals and departments of pathology.

## REFERENCES

- Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2005;293:299–304.
- Sigurdsson G, Yannopoulos D, McKnite SH, Lurie KG. Cardio-respiratory interactions and blood flow generation during cardiac arrest and other states of low blood flow. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:183–8.
- Kalenda Z. The capnogram as a guide to the efficacy of cardiac massage. *Resuscitation* 1978;6:259–63.
- Gudipati CV, Weil MH, Bisera J, Deshmukh HG, Rackow EC. Expired carbon dioxide: a noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 1988;77:234–9.
- Lepilin MG, Vasilyev AV, Bildinov OA, Rostovtseva NA. End-tidal carbon dioxide as a noninvasive monitor of circulatory status during cardiopulmonary resuscitation: a preliminary clinical study. *Crit Care Med* 1987;15:958–9.
- Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, Johnson EB. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1987;257:512–5.
- Falk JL, Rackow EC, Weil MH. End-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1988;318:607–11.
- Lewis LM, Stothert J, Standeven J, et al. Correlation of end-tidal CO<sub>2</sub> to cerebral perfusion during CPR. *Ann Emerg Med* 1992;21:1131–4.
- Idris AH, Staples ED, O’Brien DJ, et al. End-tidal carbon dioxide during extremely low cardiac output. *Ann Emerg Med* 1994;23:568–72.
- Shibutani K, Muraoka M, Shirasaki S, Kubal K, Sanchala VT, Gupte P. Do changes in end-tidal PCO<sub>2</sub> quantitatively reflect changes in cardiac output? *Anesth Analg* 1994;79:829–33.
- Grmec S, Klemen P. Does the end-tidal carbon dioxide (EtCO<sub>2</sub>) concentration have prognostic value during out-of-hospital cardiac arrest? *Eur J Emerg Med* 2001;8:263–9.
- Grmec S, Kupnik D. Does the Mainz Emergency Evaluation Scoring (MEES) in combination with capnometry (MEESc) help in the prognosis of outcome from cardiopulmonary resuscitation in a prehospital setting? *Resuscitation* 2003;58:89–96.
- Wayne MA, Levine RL, Miller CC. Use of end-tidal carbon dioxide to predict outcome in prehospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1995;25:762–7.
- Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;337:301–6.
- Cantineau JP, Lambert Y, Merckx P, et al. End-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation in humans presenting mostly with asystole: a predictor of outcome. *Crit Care Med* 1996;24:791–6.
- Ahrens T, Schallom L, Bettorf K, et al. End-tidal carbon dioxide

- measurements as a prognostic indicator of outcome in cardiac arrest. *Am J Crit Care* 2001;10:391–8.
17. Callahan M, Barton C. Prediction of outcome of cardiopulmonary resuscitation from end-tidal carbon dioxide concentration. *Crit Care Med* 1990;18:358–62.
  18. Asplin BR, White RD. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide pressures during out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1995;25:756–61.
  19. International Liaison Committee on Resuscitation. The 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 4: advanced life support. *Resuscitation* 2005;67:213–47.
  20. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Resuscitation* 2000;46:1–447.
  21. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005, consensus on science and treatment recommendations. *Resuscitation* 2005;67:S1–189, 220–1.
  22. Entholzner E, Felber A, Mielke L, et al. Assessment of end-tidal CO<sub>2</sub> measurement in reanimation. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1992;27:473–6.
  23. Grmec S, Lah K, Tusek-Bunc K. Difference in end-tidal CO<sub>2</sub> between asphyxia cardiac arrest and ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia arrest in the prehospital setting. *Crit Care* 2003;7:R139–44.
  24. Berg RA, Henry C, Otto CW, et al. Initial end-tidal CO<sub>2</sub> is markedly elevated during cardiopulmonary resuscitation after asphyxial cardiac arrest. *Pediatr Emerg Care* 1996;12:245–8.
  25. Bhende MS, Karasic DG, Karasic RB. End-tidal carbon dioxide changes during cardiopulmonary resuscitation after experimental asphyxial cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 1996;14:349–50.

## ARTICLE SUMMARY

### 1. Why the topic is important?

From numerous factors determining success of advanced life support (ALS), only ALS efficiency is under the control of its providers. Any information regarding efficacy of ALS during its delivery is desirable. Although partial pressure end-tidal carbon dioxide (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) monitoring during ALS can provide information about tissue metabolism, tissue and lung perfusion, and alveolar ventilation, it is not widely used by ALS providers.

### 2. What does this study attempt to show?

Whether the monitoring of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> in intubated patients with constant ventilation could be utilized to detect return of spontaneous circulation (ROSC), and thus provide a suitable moment for pulse and electrocardiogram checking during ALS.

### 3. What are the key findings?

Trends and changes in P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> levels during ALS are more informative than P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> absolute values. A sufficiently high (10 mm Hg) and sudden increase in P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> may indicate ROSC.

### 4. How is patient care impacted?

The thorough understanding and correct interpretation of capnographic readings during ALS may contribute to better patient outcomes, and may help to avoid futile ALS interventions.

## End Tidal CO<sub>2</sub> Monitoring in Condition of Constant Ventilation: A Useful Guide during Advanced Cardiac Life Support

**Pokorná M.<sup>1</sup>, Andrlík M.<sup>2</sup>, Nečas E.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Emergency Medical Service of Prague, Czech Republic;

<sup>2</sup>Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic

Received July 14, 2006, Accepted September 25, 2006

**Key words:** Heart Arrest – Advanced Cardiac Life Support – Cardiopulmonary Resuscitation – Capnography – Carbon Dioxide

*This work was supported from the grant provided by MZ ČR IGA NR/7970-3.*

**Mailing Address:** Milana Pokorna, MD., Emergency Medical Care Service of Prague, Korunní 98, Prague 101 00 Czech Republic, Phone: +420 603 502 193, Fax: +420 222 070 704, e mail: milana.pokorna@zzshmp.cz; MilanaP@seznam.cz

**Abstract:** Success of advanced cardiac life support (ACLS) depends on several factors: character and severity of the primary insult, time interval between cardiac arrest and effective basic life support (BLS) and the ensuing ACLS, patient's general condition before the insult, environmental circumstances and efficacy of BLS and ACLS. From these factors, only the efficacy of ACLS is under control of emergency personnel. The end tidal partial pressure of CO<sub>2</sub> (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) has been shown to be an indicator of the efficiency of ACLS and a general prognostic marker. In this study P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> was monitored during out-of-hospital ACLS in three cases of cardiac arrest of different aetiology. The aetiology included lung oedema, tension pneumothorax and high voltage electric injury. P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> served for adjustments of ACLS. In these three cases the predictive value of P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> monitoring corresponded to previously reported recommendations.

### Introduction

Cardiac arrest is a dynamic process with many important pathophysiological consequences occurring within seconds and minutes. Many studies have been done with the aim of improving advanced cardiac life support (ACLS) in order to preserve the patient's prearrest level of neurological functions. Improvement of multifunctional monitoring devices, working in real time and storing data, helps to analyse the process at the scene as well as later on, when final outcome of the rescue effort is known.

Success of ACLS is determined by many factors: severity of the primary insult, time interval between cardiac arrest and effective BLS and ACLS, patient's general state of health, causes evoking cardiac arrest, environmental circumstances, BLS and ACLS efficacies. From these numerous factors, only ACLS efficacy is under control of its providers.

P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> reflects tissue metabolism, tissue and lung perfusion, and alveolar ventilation including its distribution. Capnometry, measuring P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, has been demonstrated as a useful tool for verification of correct orotracheal intubation [1], assurance of adequate ventilation [2], prognosis in patients with normothermic nontraumatic cardiac arrest, an indirect control of the cardiac output, the first clinical indicator of the restoration of spontaneous circulation (ROSC) [3], and indirect information about cerebral perfusion [4].

This paper analyses three cases of cardiac arrest due to very different aetiology in which P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> monitoring was used to control the efficacy of ACLS.

### Materials and methods

A professional team with physician resuscitated three out-of-hospital patients suffering cardiac arrest. The team was working in a "Rendezvous system", i.e. two EMS (Emergency Medical Service) teams, consisting of a large ambulance (driver and paramedic) and a small rendezvous care vehicle (physician and paramedic), met at the scene.



All the patients were intubated and the lung ventilation was performed by an automatic device. A constant tidal volume and constant ventilatory frequency were held during all out-of-hospital care. Chest compressions were independent of the lung ventilation [5].

The end tidal  $P_{ET}CO_2$  was monitored by “Zoll M series” instrument. The Zoll M series option continuously measures carbon dioxide and respiratory rate using a unique mainstream, solid-state infrared sensor Capnostat (Novamatrix Corporation). The Capnostat sensor is attached to an airway adapter connected to an endotracheal tube. Infrared light beams through the airway adapter to a detector on the opposite side of the airway. The  $CO_2$  concentration in breathing gases is continuously recorded according to the light absorption.  $P_{ET}CO_2$  is automatically indicated in millimetres of mercury (mmHg). The respiratory rate is calculated from intervals between  $CO_2$  peaks.

## Results

### ■ Case 1: Asystole – female – age 67

*Diagnosis:* pulmonary oedema and chronic renal insufficiency

*Outcome:* sent home without neurological disability

*Course of ACLS:*

08:40:00 emergency call: dyspnoea (after a few seconds the patient lost consciousness, persisting gasping)

08:46:00 emergency personnel, 4 members, at patient’s side

*Patient’s condition* – coma, apnoea, mydriasis and asystole, sitting on the armchair, no BLS prior to arrival of EMS had been started.

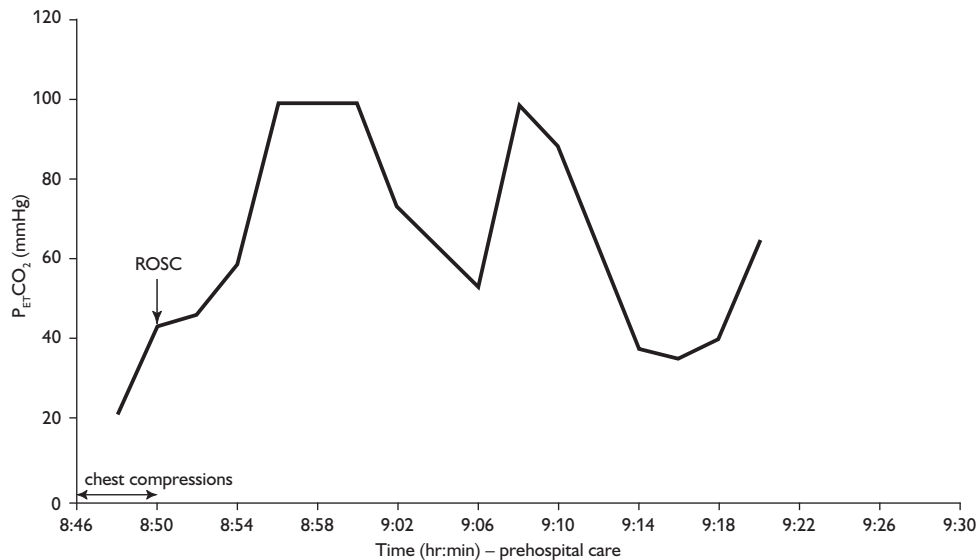


Figure 1 – Time course of resuscitation in the patient with pulmonary oedema.



*Bystander history* – patient didn't sleep all night, complained of dyspnoea for many hours, patient took several different medicines.

*EMS details* – the patient was placed in a horizontal position, the physician performed intubation (absence of laryngeal reflex) and started artificial ventilation, one paramedic started chest compressions and the second paramedic prepared i.v. line and prepared adrenalin, the driver fixed ECG leads and confirmed asystole.

08:47:20  $P_{ET}CO_2$  monitoring was started

08:48:04 adrenalin 2 mg i.v.

08:49:25 ECG: AV block III. degree, atropine 1 mg i.v.

08:50:03 ROSC: sinus rhythm, palpable peripheral pulse

08:54:30 restoration of spontaneous respiratory effort – application of a hypnotic and paralytic medication

08:55:00–9:30:00 transport to a hospital, haemodynamically stable during the transportation

09:30:00 admission to hospital (ICU)

14:00:00 consciousness restored

18:00:00 extubation

*History added at the ICU:* The patient had chronic renal insufficiency, anuric, dialysed three times a week, suffered first cardiac arrest with successful ACLS three years ago.

*Description of  $P_{ET}CO_2$  levels record (Figure 1):* The first measured value of  $P_{ET}CO_2$  was 21 mmHg (2,79 kPa) and there was a further increase during initial resuscitation. An additional significant rise of  $P_{ET}CO_2$  occurred following ROSC. The decrease during the interval of 15 to 20 minutes occurred during the patient's transport down the stairs performed in the position "legs first". After restoration of a horizontal body position  $P_{ET}CO_2$  value increased again to supranormal values.

*Feedback from  $P_{ET}CO_2$ :* The typical significant rise in  $P_{ET}CO_2$  following ROSC has been shown. The change in patient's body position during transport caused a decrease in  $P_{ET}CO_2$ . This was attributed to a sudden redistribution of blood in the circulation compromising the lung perfusion.

■ **Case 2: Ventricular fibrillation – male – age 22**

*Diagnosis:* polytrauma and tension-pneumothorax

*Outcome:* death 8 hours after admission to the hospital

*Course of ACLS:*

16:54 emergency call: traffic accident, young man

17:10 arrival of EMS ambulance, aero-medical assistance requested

*Patient's condition* – coma, apnoea, mydriasis

*Bystander history* – motorcycle accident victim, found in a coma near the road in a rural area, circumstances of the accident and the accident time unknown

*EMS details* – ECG-ventricular fibrillation, immediately defibrillated, after

defibrillation asystole, intubation and artificial ventilation, chest compressions and adrenalin  $3 \times 2$  mg i.v., Solu Medrol (suspected spinal injury), Hydroxyethylaminium solution 10% (suspected haemorrhagic shock), all these interventions were unsuccessful

17:36 aero medical physician at patient's side

17:36–17:40 treatment by chest compressions and mechanical ventilation, by auscultation there were quiet breath sounds on the right side and extremely quiet breath sounds at the left side, replacing of ET tube was without effect, reintubation was also without effect

17:38  $P_{ET}CO_2$  monitoring was started

17:40 suspicion of pneumothorax

17:42 chest tube inserted

17:43 adrenalin 2 mg i.v

17:44 ROSC

17:47 sinus rhythm, central and peripheral pulse palpable

7:47–18:20 transport to a distant hospital, patient was haemodynamically unstable and therefore dopamine, noradrenalin, crystalloids (500 ml sodium chloride solution 0,9%, 500 ml Ringer's solution) Haemacell 1000 ml and Hydroxyethylaminium solution 10% 500 ml were administered during transportation

18:20 admission to hospital

8 hours later death

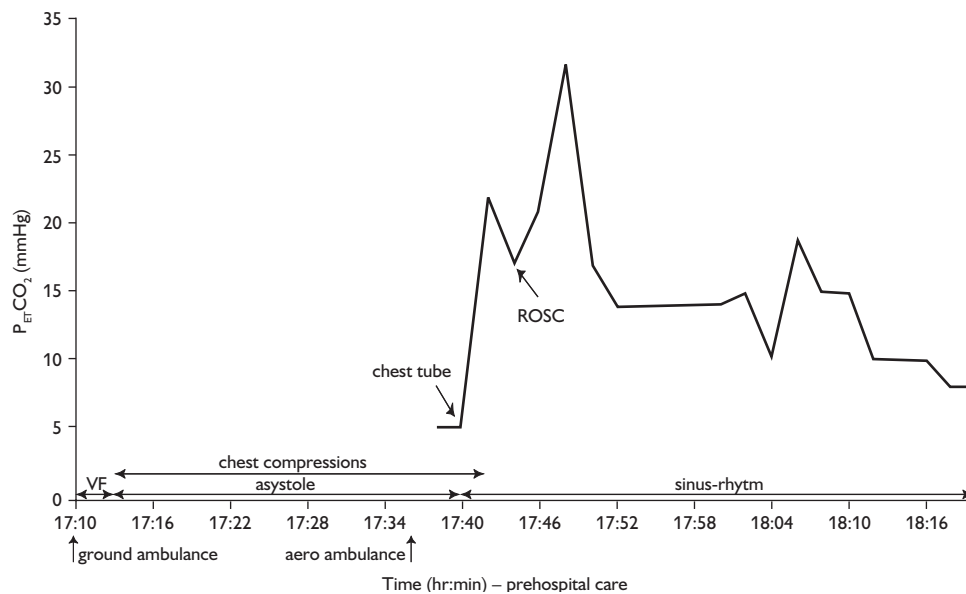


Figure 2 – Time course of resuscitation in the patient with tension-pneumothorax.

*Description of  $P_{ET}CO_2$  levels record (Figure 2):* The first  $P_{ET}CO_2$  value 5 mmHg (0,66 kPa) was low and there was no significant rise during initial ACLS interventions.  $P_{ET}CO_2$  levels increased to 22–40 mmHg (2,93–5,33 kPa) after chest tube insertion and ROSC, but it decreased again and remained low.

*Feedback from  $P_{ET}CO_2$ :* The low initial  $P_{ET}CO_2$  level indicated several possible problems (hypothermia, wrong intubation, inadequate ventilation, low cardiac output, a measurement failure). In cases of tension pneumothorax with automatic volume control ventilation, a low  $P_{ET}CO_2$  may be caused by compromised blood return and, consequently a low cardiac output.

■ **Case 3: Ventricular fibrillation – male – age 17**

*Diagnosis:* electrocution and extensive burn of the chest and right arm

*Outcome:* discharge without neurological damage

*Course of ACLS:*

12:57 the accident occurred

12:58 emergency call

*Patient's condition* – patient in a horizontal position, fine ventricular fibrillation, mydriasis without photoreaction, extensive burns of the chest and on the right arm.

*Bystander's history* – electrocution by 22 kV at an electric substation, first aid provided by extrication from electric substation and BLS started

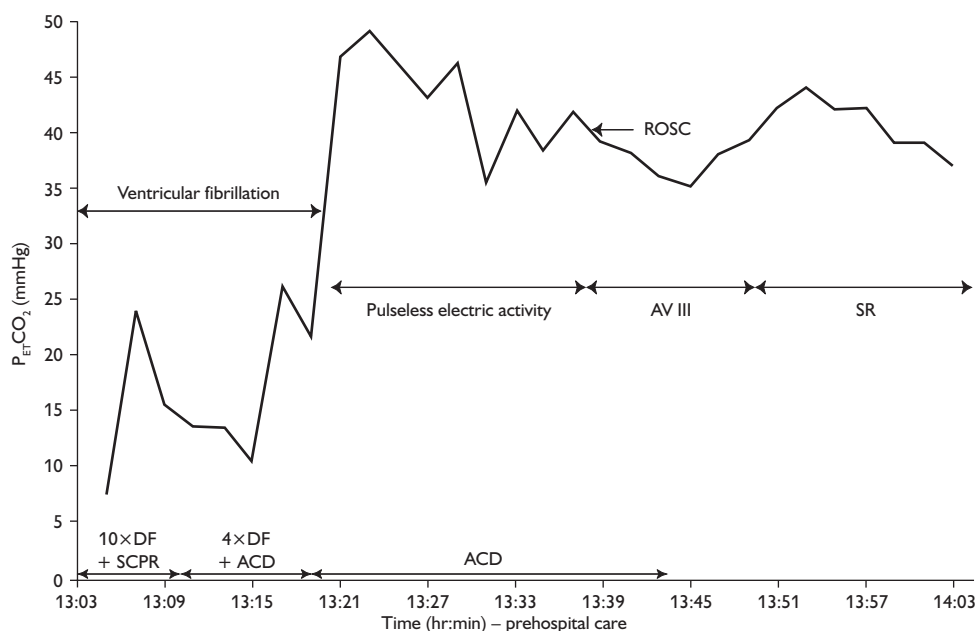


Figure 3 – Time course of resuscitation in the patient with electrocution.

- 13:03 EMS paramedics team arrived – standard chest compressions and ventilation by a self-inflating bag started
- 13:04 EMS physician team arrived  
*EMS details* – (13:04 – 13:06) physician (1) intubation and mechanical ventilation and introduction of i.v. line through vena jugularis externa, driver (2) standard chest compressions, paramedic (3) adrenaline 2 mg via endotracheal tube and 2 mg i.v., paramedic (4) ECG monitoring (fine ventricular fibrillation) and defibrillator preparation, 3 defibrillations (a biphasic shock) were unsuccessful, mydriasis with lazy photoreaction still present, adrenaline 2 mg i.v.
- 13:05  $P_{ET}CO_2$  monitoring was started (7 mmHg, 0,93 kPa)
- 13:06–13:20 automatic volume mandatory ventilation, 11 repeated defibrillation shocks because of continuing ventricular fibrillation, pharmacotherapy supplemented with amiodarone, lidocaine, bicarbonate and  $MgSO_4$
- 13:10 standard chest compressions converted to active compression/decompression by a cardio pump (ACD)
- 13:20–13:38 pulse-less ECG electrical activity, mydriasis and pharmacotherapy continued with atropine 1 mg, noradrenalin, infusion containing dopamine, body fluid replacement (500 ml sodium chloride solution 0,9%, 500 ml Hartman's solution, gelofusine 500 ml), ACD-chest compression/decompression was continued because if these were interrupted, central pulse was not palpable and immediately also  $P_{ET}CO_2$  values dropped. [Image1]
- 13:38 ROSC (after 35 minutes) -ECG-AV, 13:50 – sinus rhythm and peripheral pulse palpable
- 13:42–14:05 transport to hospital  
*In the hospital:* Myocardial ejection fraction was 40%, burns over 13% of the body surface of IIA and IIB degree, extubation 4 days later and full consciousness 6 days later  
*Description of  $P_{ET}CO_2$  levels record (Figure 3):* The first measured  $P_{ET}CO_2$  was low but a rapid increase during initial resuscitation occurred, followed by low values again (the initial standard manual CPR was repeatedly interrupted by numerous DF attempts). The active compression/decompression by a cardio-pump was followed immediately by the significant rise of  $P_{ET}CO_2$ . Pulse-less electric activity first appeared at ECG after 19 minutes and there was a rise in  $P_{ET}CO_2$  to a physiological value around 40 mmHg.  
*Feedback from  $P_{ET}CO_2$ :* A low  $P_{ET}CO_2$  and its decreases indicated that initial ACLS was not optimal. The change from standard chest compressions to cardio-pump (ACD) induced a significant increase of  $P_{ET}CO_2$  and consequently ACD maintained a high level of  $P_{ET}CO_2$ . The following high  $P_{ET}CO_2$  indicated that a satisfactory artificial circulation was achieved and thus ACLS was improved. This is a typical example of when the ACLS should not be discontinued, despite the long period without ROCS.

## Discussion

$P_{ET}CO_2$  measurement (capnography) is a simple method that can be used immediately after orotracheal intubation. The only procedure is to place the detector into the endotracheal tube. Interpretation of  $P_{ET}CO_2$  assumes that the lung ventilation is maintained constant because  $P_{ET}CO_2$  is inversely related to the lung (alveolar) ventilation. Consequently changes in the total alveolar ventilation would interfere with the information regarding conditions of the circulation and of the tissue metabolism. Capnography in condition of constant ventilation provides integrated information on aerobic tissue energy metabolism, tissue perfusion, and the perfusion of ventilated lung alveoli (all variables tightly linked to the cardiac output). Several studies, both experimental [7], and clinical [8, 9, 10], have demonstrated a positive correlation between a wide range of cardiac outputs and  $P_{ET}CO_2$  values. Capnography is thus a useful tool to monitor efficacy of the ACLS at the scene and has a strong predictive value for the ultimate outcome of it.

Callham and Barton [11] found that 14 patients out of 55 nontraumatic out-of-hospital cardiac arrest patients who achieved ROSC had a mean  $P_{ET}CO_2$  value of  $19 \pm 14$  (SD) mm Hg at the start of resuscitation while those who did not achieve ROSC had only  $5 \pm 4$  (SD) mm Hg.

Asplin and White [12] related  $P_{ET}CO_2$  values recorded 1 and 2 minutes after the start of resuscitation and the maximum values achieved with ROSC on-scene. The patients that achieved ROSC had all these values significantly higher than those who were not successfully resuscitated.

Wayne et al [13] tested the level of  $P_{ET}CO_2$  of 10 mm Hg after 20 minutes of the resuscitation effort as a hypothetical measure of the survival among 90 patients with the out-of-hospital cardiac arrest with pulseless electrical activity. Although the initial values of  $P_{ET}CO_2$  did not differ, with the mean value of 11.7 in survivals and 10.9 mm Hg in non-survivals, the values were significantly different after 20 minutes (mean value of 3.9 mm Hg in nonsurvivals against 31 mm Hg in survivals) and the tested value of 10 mm Hg after 20 minutes was found highly predictive for the survival. Later, the authors confirmed this in another study of 150 patients [14]. Cantineau et al [16] concluded from their prospective study of 120 patients with nontraumatic out-of-hospital cardiac arrest that  $P_{ET}CO_2$  of 10 mm Hg, as a maximum values achieved during the first 20 minutes of resuscitation, could be used as a cut-off value to discriminate between patients that could achieve ROSC from those who did not. Ahrens et al [15] arrived at a similar conclusion, regarding the predictive value of 10 mm Hg of  $P_{ET}CO_2$  after 20 minutes of resuscitation, in a study that enrolled 127 patients. Grmec and Kupnik [17] concluded, from a study including 246 patients with normothermic nontraumatic cardiac arrest, that initial and final values of  $P_{ET}CO_2$  of less than 10 mm Hg (1.33 kPa) were incompatible with survival.

The three patients presented in this study suffered a cardiac arrest from a nontraumatic (case 1) and traumatic (case 2 and 3) causes. The monitoring of

$P_{ET}CO_2$  provided information on the effectiveness of ACLS measures that were, however, highly variable.

In the case of the pulmonary oedema already the initial  $P_{ET}CO_2$  was relatively high that might be caused by a likely significant hypercapnia preceding the cardiac arrest and resulting from a long lasting period of severe dyspnoea. ROCS resulted in further significant improvements in tissue and lung perfusions as indicated with a rapid and steep increase in  $P_{ET}CO_2$  that reached very high levels. The high supranormal values of  $P_{ET}CO_2$  indicated an intensive oxidative energy metabolism in tissues due to their adequate perfusion. The supranormal values of  $P_{ET}CO_2$  persisted for almost 20 minutes. With regard to long-term dyspnoea before cardiac arrest, it can be assumed that previously accumulated  $CO_2$  had being washed out from the blood and tissues compartments and that accumulated lactic acid had been converted to  $CO_2$ . This was predictive of the good outcome which was confirmed.  $P_{ET}CO_2$  transiently decreased during the phase of transport down the staircase in a vertical position legs-first. This was attributed to a negative influence of the gravitation on the blood venous return and the cardiac output.  $P_{ET}CO_2$  increased back as expected after the patient resumed a horizontal position. The assumption of influence of the gravitation was thus confirmed.

The second case was the trauma due to a road accident. The  $P_{ET}CO_2$  monitoring started in the already intubated patient, when ACLS had been provided for about fifteen minutes. The initial value of  $P_{ET}CO_2$  of only 5 mmHg (0,66 kPa) led to verification of the correctness of the intubation. The limited rise in  $P_{ET}CO_2$  indicated continuing significant problems with the blood circulation and lung perfusion. Promptly after the tension-pneumothorax was diagnosed and a drainage of the pleural cavity introduced, the  $P_{ET}CO_2$  values raised significantly. The following decrease of  $P_{ET}CO_2$  below 10 mmHg (1,33 kPa) indicated worsening of tissue and lung perfusions and predicted an unfavourable prognosis.

The third case was an injury by a high voltage alternating electric current. The monitored rise of  $P_{ET}CO_2$  indicated effective improvement of the ACLS particularly due to using a cardio-pump. The effort directed to achieve ROSC was repeatedly unsuccessful, probably due to a significant damage to the myocardium from the high voltage electric injury. However, the high values of  $P_{ET}CO_2$  indicated that the oxidative tissue energy metabolism, the circulation and the respiratory gases exchange were sufficiently achieved by the ACLS. These high values of  $P_{ET}CO_2$  were the main reason why the EMS team continued in life saving efforts in spite of all others indices leading to termination. The ACLS, taking more than half an hour, was finally fully successful.

### Conclusion

The three cases demonstrate the usefulness of the  $P_{ET}CO_2$  monitoring in evaluation of the efficacy of different procedures used during ACLS in patients suffering the cardiac arrest from different etiologies.  $P_{ET}CO_2$  reflects tissue

metabolism, tissue and lung perfusion. Because  $P_{ET}CO_2$  reflects alveolar ventilation as well, the condition of constant ventilation is crucial. It has been shown in the text that the  $P_{ET}CO_2$  monitoring is a useful indicator of the efficiency of provided ACLS particularly during the period from its beginning till the restoration of spontaneous circulation (ROSC).

## References

1. TAKEDA T., TANIGAWA K., TANAKA H., HAYASHI Y., GOTO E., TANAKA K.: The assessment of three methods to verify tracheal tube placement in the emergency setting. *Resuscitation* 56: 153–157, 2003.
2. HELM M., SCHUSTER R., HAUKE J., LAMPL L.: Tight control of prehospital ventilation by CAPNOGRAPHY IN MAJOR TRAUMA VICTIMS. *BRIT. J. ANAESTH.* 90: 327–332, 2003.
3. GARNETT A. R., ORNATO J. P., GONZALES E. R., JOHNSON E. B.: End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 257: 512–515, 1987.
4. LEWIS L. M., STOTHERT J., STANDEVEN J., CHANDEL B., KURTZ M., FORTNEY J.: Correlation of end-tidal  $CO_2$  to cerebral perfusion during CPR. *Ann. Emerg. Med.* 21 : 1131–1134, 1992.
5. EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES FOR RESUSCITATION 2005, S47.
6. WIK L., KRAMER-JOHANSEN J., MYKLEBUST H.: Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 293: 299–304, 2005.
7. GUDIPATI C. V., WEIL M. H., BISERA J., DESHMUKH H. G., RACKOW E. C.: Expired carbon dioxide: a noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 77: 234–239, 1988.
8. LEPILIN M. G., VASILYEV A. V., BILDINOV O. A., ROSTOVTSSEVA N. A.: End-tidal carbon dioxide as a noninvasive monitor of circulatory status during cardiopulmonary resuscitation: A preliminary clinical study. *Crit. Care Med.* 15: 958–959, 1987.
9. IDRIS A. H., STAPLES E. D., O'BRIEN D. J., MELKER R. J., RUSH W. J., DEL DUCA K. D., FALK J. L.: End-tidal carbon dioxide during extremely low cardiac output. *Ann. Emerg. Med.* 23: 568–572, 1994.
10. SHIBUTANI K., MURAOKA M., SHIRASAKI S., KUBAL K., SANCHALA V. T., GUPTA P.: Do changes in end-tidal  $P_{CO_2}$  quantitatively reflect changes in cardiac output? *Anesth. Analg.* 79: 829–833, 1994.
11. CALLAHAM M., BARTON C.: Prediction of outcome of cardiopulmonary resuscitation from end-tidal carbon dioxide concentration. *Crit. Care Med.* 18: 358–362, 1990.
12. ASPLIN B. R., WHITE R. D.: Prognostic value of end-tidal carbon dioxide pressures during out-of-hospital cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* 25: 756–761, 1995.
13. WAYNE M. A., LEVINE R. L., MILLER C. C.: Use of end-tidal carbon dioxide to predict outcome in prehospital cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* 25: 762–767, 1995.
14. LEVIN R. L., WAYNE M. A., MILLER C. C.: End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest: *N. Engl. J. Med.* 337: 301–306, 1997.
15. AHRENS T., SCHALLOM L., BETTORF K., ELLNER S., HURT G., O'MARA V., LUDWIG J., GEORGE W., MARINO T., SHANNON W.: End-tidal carbon dioxide measurements as a prognostic indicator of outcome in cardiac arrest. *A. J. Crit. Care.* 10: 391–398, 2001.
16. CANTINEAU J. P., LAMBERT Y., MERCKY P., REYNAUD P., PORTE F., BERNARD C., DUVALDESTIN P.: End-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation in humans presenting mostly with asystole: A predictor of outcome. *Crit. Care. Med.* 24: 791–796, 1996.
17. GRMEC Š., KUPNIC D.: Does the Mainz emergency evaluation scoring (MEES) in combination with capnometry (MEESc) help in the prognosis of outcome from cardiopulmonary resuscitation in a prehospital setting? *Resuscitation* 58: 89–96, 2003.

## 8.2. Identifikační záznam s abstraktem a klíčovými slovy

POKORNÁ, Milana. Náhlá srdeční zástava a význam kapnometrie v kardiopulmonální resuscitaci. [A sudden cardiac arrest and use of capnometry in cardiopulmonary resuscitation]. Praha, rok 2011. 133 stran, 3 přílohy. Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav patologické fyziologie 1. LF UK 2011. Vedoucí závěrečné práce Prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.

### **Abstrakt:**

Práce je zaměřena na kardiopulmonální resuscitace prováděné v mimonemocničním prostředí lékaři záchranné služby. V první části se zabývá správností stanovení příčiny zástavy oběhu v průběhu kardiopulmonální resuscitace při omezených diagnostických možnostech v místě poskytnutí profesionální první pomoci. Je navržen a na souboru 211 pacientů použit původní způsob analýzy správnosti příčiny náhlé zástavy oběhu předpokládané lékaři záchranné služby (analýza „křížové shody“, angl. „Crosscheck Tables“). Analýza ukazuje, že diagnostické závěry musí být činěny pro každého pacienta individuálně. Porovnání souhrnných údajů z celé sledované skupiny může vést k falešně dobrým výsledkům. Druhá část práce se zaměřila na využití kapnometrie ke sledování průběhu kardiopulmonální resuscitace poskytované lékaři záchranné služby. Zaměřila se především na odraz obnovení spontánní cirkulace (ROSC - Return of Spontaneous Circulation) na změně hodnoty parciálního tlaku oxidu uhličitého na konci výdechu ( $P_{ETCO_2}$ ) v porovnání s cirkulací plně závislou na hrudních kompresích. Studie prokázala, že u pacientů s konstantní umělou plicní ventilací v průběhu prováděné resuscitace, je  $P_{ETCO_2}$  signifikantně vyšší (přibližně o 10 mmHg) po ROSC než před ROSC. Uzavírá, že vzestup  $P_{ETCO_2}$  o více než 10 mmHg, který nastane náhle, velmi pravděpodobně indikuje okamžik ROSC. Studie dále potvrdila názor, že soustavně nízké hladiny  $P_{ETCO_2}$  (<10 mmHg) mohou predikovat neúspěšnou resuscitaci.



**Abstract:**

The study is focused on advanced life support (ALS) performed by rescue team physicians in an out-of-hospital setting. The first part of the study analyzes diagnostic possibilities and correctness of assumed aetiology of the sudden cardiac arrest during cardiopulmonary resuscitation (CPR) in the field. It introduces an original method of “Crosscheck Tables” and applies this method to 211 cases of CPR provided by physicians of the Emergency Care Service. The study demonstrates that significantly misleading conclusions can result from a global analysis of a set of cases. It stresses importance of diagnostic analyses applied to individual cases. The second part of the study concentrates on changes in  $P_{ET}CO_2$  level as related to the return of spontaneous circulation (ROSC - Return of Spontaneous Circulation) as opposed to the circulation fully dependent on chest compressions. The study demonstrates that in constantly ventilated patients undergoing CPR in an out-of-hospital setting,  $P_{ET}CO_2$  is significantly higher (about 10 mmHg) after ROSC than before ROSC. It demonstrates that a sudden increase in  $P_{ET}CO_2$  exceeding 10 mmHg is likely to indicate the moment of ROSC. The study also support a view that steadily low levels of  $P_{ET}CO_2$  values (<10 mmHg) indicate a low chance for a successful resuscitation outcome.

**Klíčová slova:** náhlá zástava oběhu; rozšířená neodkladná resuscitace; kapnografie; parciální tlak oxidu uhličitého na konci výdechu  $P_{ET}CO_2$ ; obnovení spontánní cirkulace.

**Key words:** cardiac arrest; advanced life support; capnography; end-tidal carbon dioxide  $P_{ET}CO_2$ ; return of spontaneous circulation