

Test da sforzo cardiopolmonare: principi fisiopatologici, indicazioni, metodiche di utilizzo

L. Checco, S. Marra

*Struttura Complessa Cardiologia 2,
ASO San Giovanni Battista-Molinette, Torino*

Abstract

Il test cardiopolmonare è un esame strumentale diagnostico non invasivo, utilizzato da alcuni anni nella valutazione dei pazienti cardiopatici, broncopneuropatici, nevrotici o sportivi in fase di allenamento. Consente, mediante la misurazione dei gas espirati durante un esercizio fisico, di determinare la capacità lavorativa reale e individuare l'organo responsabile dei sintomi di eventuale scompenso: cuore, polmoni, apparato circolatorio o muscoli.

Per scompenso cardiaco si intende l'incapacità del cuore a mantenere una portata cardiaca in misura sufficiente a soddisfare le esigenze dell'organismo: a una ridotta tolleranza allo sforzo, corrisponde il dato obiettivo di un ridotto consumo di ossigeno ($\text{VO}_2 \text{ max}$) e una riduzione dei valori della soglia anaerobica ($\text{VO}_2 \text{ soglia}$), cioè della quantità di lavoro che viene eseguita mediante metabolismo anaerobico.

L'apparecchiatura che è utilizzata per eseguire il test consente di misurare la ventilazione (VE), il consumo di O_2 (VO_2) e la produzione di CO_2 (VCO_2) durante lo svolgimento dell'esercizio: i parametri del test di rilevanza prognostica sono: il VO_2 picco, lo slope VE/VCO_2 , la soglia anaerobica e la combinazione tra VO_2 picco e VE/VCO_2 .

Il VO_2 picco rappresenta il parametro con valore prognostico indipendente più significativo, perché racchiude in sé le informazioni derivate dal sistema cardiocircolatorio, da quello polmonare, dal sistema di trasporto di ossigeno e dalla muscolatura scheletrica; non è correlato con la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, per cui non stupisce che pazienti con bassa frazione di eiezione possano avere un VO_2 picco solo lievemente depresso o addirittura normale; è il parametro non invasivo riproducibile più utilizzato ai fini di identificare pazienti candidati al trapianto cardiaco: pazienti con VO_2 di $\leq 15 \text{ ml/kg/min}$ hanno un'indicazione al trapianto assoluta.

Dal febbraio 2001 al dicembre 2005, presso il nostro Centro sono stati eseguiti 159 test cardiopolmonari in 98 pazienti ambulatoriali; i test valutativi di patologie cardiache sono stati 123, patologie polmonari 21, talassemia major 10.

Nei pazienti con cardiopatia ipocinetica l'età media è stata di 59 ± 5 anni, e la valutazione è stata eseguita per scopi trapiantologici nel 72% dei casi; il protocollo di Sheffield è stato usato nel 43% dei test e la durata media degli esercizi è stata di 5,6 minuti ($\pm 6 \text{ min}$). La soglia anaerobica è stata raggiunta nell'87% dei pazienti e la VO_2 di picco (media dei valori) è stata di $19,4 \text{ ml/kg/min}$.

Sono state date 18 indicazioni a trapianto cardiaco, e i test eseguiti post-trapianto dagli stessi pazienti sono risultati migliorati del 176%.

Nei pazienti talassemici (tutte donne), lo scopo del test era di valutare la capacità funzionale cardiaca e polmonare sotto sforzo per permettere un'eventuale gravidanza; in 9 casi su 10 il test ha dimostrato normali parametri cardiaci e ventilatori e le pazienti hanno portato a termine 10 gravidanze senza problemi particolari e senza peggioramento dei parametri funzionali dopo le gravidanze.

Il test cardiopolmonare è diventato un esame di routine del nostro Centro, aprendo orizzonti non soltanto alla valutazione dell'insufficienza cardiaca, ma anche ad altre valutazioni specialistiche, neppure immaginate quattro anni fa all'inizio dell'esecuzione dei test.

Parole chiave: Test cardiopolmonare, Scompenso cardiaco, Fisiopatologia clinica

The cardiopulmonary test is not invasive diagnostic instrumental examination, used from some years in the appraisal of cardiac patients, bronchitic patients, neurotics person or sportsmen in phase of training.

It concurs, by means of the measuring of gases exhaled during a physical exercise, to determine the real working ability and to characterize the responsible organ of the symptoms of eventual lack of balance: heart, lungs, circulation system or muscles. For heart failure it agrees the inability of the heart to maintain one cardiac output in sufficient measure to satisfy the requirements of the organism: to a reduced tolerance to the effort corresponds the objective data of a reduced oxygen consumption.

tion (VO_2 max) and a reduction of the values of anaerobic threshold (VO_2 threshold), that is of the work load that comes executed by means of anaerobic metabolism.

The test machine that comes used in order to execute the valuation concurs to measure ventilation (VE), consumption of O_2 (VO_2) and production of CO_2 (VCO_2) during the development of the exercise: the test parameters with prognostic importance are the VO_2 peak, the slope VE/VCO_2 , the anaerobic threshold (AT VO_2) and the combination between VO_2 peak and VE/VCO_2 . VO_2 peak represents the parameter with prognostic value independent more meaningful, because encloses in himself the information derived from the circulation system, pulmonary apparatus, system of oxygen transportation and from the skeletal musculature; it is not correlated with the ejection fraction of the cardiac left ventricle, so is possible that patients with low ejection fraction can have a VO_2 only light depressed peak or quite normal; and than is the non invasive parameter more used to identify patients candidates to the cardiac transplant: patients with $\text{VO}_2 \leq 15$ ml/kg/min have absolute indication for the heart transplantation.

From February 2001 to December 2005, in our Cardiology Department, we have been performed 159 cardiopulmonary tests in 98 ambulatory patients; the tests estimated for cardiac pathologies have been 123, pulmonary pathologies 21, thalassemia major 10.

In the patients with heart failure, the medium age has been of 59 ± 5 years and the test is executed for transplant value in 72% of the cases; the Sheffield's protocol (Bruce modified) has been used in 43% of the tests and the average duration of the exercises has been of 5.6 minute (± 6 min); the anaerobic threshold has been caught up in 87% of the patients and the VO_2 peak (medium of the values) has been of 19.4 ml/kg/min.

We have given 18 indications to cardiac transplant, and the tests performed post cardiac transplant from the same patients resulted improved of 176%.

In the patients with thalassemia major (all women), the purpose of the test was to appraise the functional capacity of heart and lungs under effort to be able to allow an eventual pregnancy; in 9 cases on 10, the test has demonstrated normal heart and pulmonary parameters and the patients have carried to limit 10 pregnancies without particular problems and without worsening of the functional parameters after the pregnancies.

The cardiopulmonary test has become a routine examination in our Cardiology Department, opening horizons not only to the evaluation of heart failure, but also to other specialistic evaluation, that 4 years ago to the beginning of the execution of the tests we have not imagined.

Key word: Cardiopulmonary Test; Heart Failure; Clinic Fisiopathology

INTRODUZIONE

Il test cardiopolmonare è un esame strumentale diagnostico non invasivo, utilizzato da alcuni anni in cardiologia, ma che solo recentemente è diventato "di routine", per l'impatto che ha acquisito nella valutazione del paziente con scompenso cardiaco.

È un test sicuramente complesso che necessita, per essere correttamente eseguito e interpretato, di conoscenza di nozioni fisiologiche, oltre che cliniche, abbastanza specialistiche.

DEFINIZIONE DEL TEST

Il test consente, mediante la misurazione dei gas espirati da un soggetto durante un esercizio fisico, di determinare la capacità lavorativa reale (volume corrente, frequenza respiratoria, consumo di ossigeno, produzione di anidride carbonica) ed eventualmente individuare l'organo responsabile dei sintomi di scompenso:

cuore, polmoni, apparato circolatorio o muscoli. Per questo è una metodica che non appartiene a una singola specialità, ma viene impiegata in varie discipline quali la cardiologia, la pneumologia, la medicina dello sport, la medicina del lavoro, la fisiatria.

Il test cardiopolmonare è un completamento del normale test elettrocardiografico da sforzo, perché consente di ottenere un quadro complessivo della condizione fisiologica del paziente; tuttavia supera il tradizionale test da sforzo, poiché verifica oltre il comportamento elettrocardiografico del paziente, anche l'aspetto metabolico.¹

Tutte le informazioni, infatti, che è possibile ottenere dal test da sforzo tradizionale derivano da soli tre parametri: elettrocardiografici, clinici e funzionali; purtroppo non è possibile, sulla scorta di questi parametri, identificare le motivazioni fisio-patologiche di una ridotta tolleranza allo sforzo, poiché non si può valutare l'andamento della ventilazione o delle funzioni cardiocircolatorie e metaboliche.

L'integrazione con i parametri del test cardiopol-

monare consente di definire correttamente la capacità funzionale e la prognosi di pazienti che, sulla base dei soli dati del test tradizionale, non avrebbero avuto differenze funzionali e prognostiche.²

DEFINIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO

Per scompenso cardiaco si intende l'incapacità del cuore a mantenere una portata cardiaca in misura sufficiente a soddisfare le esigenze del nostro organismo. Le cause principali dello scompenso cardiaco sono l'evoluzione ipocinetica globale di una cardiopatia ischemica, la cardiopatia ipertensiva, le cardiopatie valvolari, l'evoluzione di patologie specifiche del miocardio quali infezioni virali o batteriche, l'abuso di alcol o sostanze stupefacenti, la sindrome metabolica secondaria a diabete mellito, la presenza di patologie polmonari croniche, determinanti quadri di ipossia cronica.

Lo scompenso cardiaco si può manifestare in forma acuta o cronica, spesso caratterizzato da riacutizzazioni. Il termine scompenso cardiaco acuto è generalmente usato per indicare il quadro dell'edema polmonare acuto (cardiogeno); tuttavia la definizione di scompenso cardiaco acuto può essere applicata anche allo shock cardiogeno: sindrome caratterizzata da bassa pressione arteriosa, oliguria, estremità fredde, non necessariamente accompagnato da edema polmonare. Alcuni autori consigliano di non utilizzare in maniera generica il termine di scompenso cardiaco acuto e preferire i termini più appropriati di edema polmonare acuto e shock cardiogeno.¹

Non è possibile invece una definizione semplice e obiettiva dello scompenso cardiaco cronico, dal momento che non esistono valori di riferimento di disfunzione cardiaca o ventricolare o modificazioni di flusso, pressioni, dimensioni o volumi che possano essere impiegati in modo attendibile per identificare pazienti con scompenso cardiaco cronico.

La diagnosi di scompenso cardiaco cronico è quindi basata sulla valutazione clinica che si fonda sulla storia clinica, sull'esame fisico e su appropriate indagini

strumentali: nello scompenso cardiaco cronico, si ha una riduzione della capacità a svolgere esercizio fisico, con precoce comparsa di dispnea e affaticamento muscolare sotto sforzo.

Il livello dell'attività fisica del paziente affetto da scompenso cardiaco continua ancora oggi a rappresentare un punto di riferimento (classi funzionali NYHA) per definire la ripercussione funzionale della malattia e per valutare gli effetti della terapia. A una ridotta tolleranza allo sforzo nello scompenso cardiaco acuto e cronico, corrisponde il dato obiettivo di un ridotto consumo di ossigeno sotto sforzo (VO_2 max) e una riduzione dei valori della soglia anaerobica (VO_2 soglia), cioè della quantità di lavoro che viene eseguita mediante metabolismo aerobico.³

Nelle fasi più avanzate dello scompenso si assiste a una progressiva riduzione di tali valori, al punto che il paziente nell'esecuzione dei più semplici gesti della sua pratica quotidiana si trova in condizioni di metabolismo anaerobico (Tab. 1).

MECCANISMI DI COMPENSO

Lo scompenso cardiaco cronico costituisce il punto di arrivo di tutte le cardiopatie; trae origine da una disfunzione sistolica e successivamente diastolica dell'attività cardiaca, fino all'irreversibilità della disfunzione.

A questa situazione, l'organismo risponde con una serie di adattamenti, meccanismi di compenso che interessano tutti i sistemi e apparati (endocrino, nervoso, metabolico, circolatorio, locomotorio-muscolare); purtroppo queste modificazioni tendono ad assumere un ruolo predominante nel quadro clinico-sintomatologico della patologia; per tale motivo è stata coniata la definizione di *sindrome multisistemica*. Al dato soggettivo di una dispnea sotto sforzo, corrisponde un aumento abnorme della ventilazione sotto sforzo, che si riflette in un'eccessiva risposta ventilatoria per ciascun livello di carico di lavoro. Tutto ciò è dovuto a vari fattori, tra cui l'aumento dell'attività simpatica, il rallentamento del circolo attraverso le aree chemocettoriali e il decondizionamento fisico, che porta a un

Tabella 1. Impiego clinico del Test cardiopolmonare

Intolleranza allo sforzo per	Parametri ventilatori, emodinamici, metabolici
Scompenso cardiaco sistolico	$\Delta VO_2/\Delta W < 9$ ml/min/W, AT - VO_2 picco – polso O_2 aumentati, VE/VCO ₂ aumentato
Scompenso cardiaco diastolico	$\Delta VO_2/\Delta W < 9$ ml/min/W, AT - VO_2 picco – polso O_2 ridotti, VE/VCO ₂ normale, VO_2/FC slope > 3,5 ml/min/bat.
Ischemia miocardica	$\Delta VO_2/\Delta W < 4$ ml/min/W al disopra soglia ischemica, polso $O_2 < 120$ sec
Ipertensione polmonare	$\Delta VO_2/\Delta W < 9$ ml/min/W, VO_2 picco – polso O_2 ridotti, VE/VCO ₂ alla AT > 30
Shunt destro-sinistro durante sforzo	Improvviso aumento VE/VCO ₂ , riduzione PaO ₂
Broncopneumopatia ostruttiva	VD/VT elevato, VO_2 picco ridotto, VE/VCO ₂ aumentato alla soglia, PET CO ₂ positiva con aumento carico
Broncopneumopatia restrittiva	VD/VT elevato, VO_2 picco ridotto, VE/VCO ₂ aumentato alla soglia, riserva respiratoria ridotta, FR al picco > 50/min
Miopatia	VE aumentato, VO_2 picco ridotto, AT precoce e ridotta
Dispnea psicogena	$\Delta VO_2/\Delta W > 9$ ml/min/W, VD/VT ridotto, VE aumentato, VO_2 picco ridotto, PaO ₂ normale, FR al picco > 50/min

precoce aumento nel sangue di metaboliti acidi in grado di stimolare la ventilazione sia a livello muscolare sia centrale.⁴

Durante lo scompenso cardiaco cronico, la risposta cronotropa all'esercizio è abnormemente aumentata, con elevati valori di frequenza cardiaca per gli stessi carichi di lavoro rispetto a individui sani, ed è associata a iperattivazione simpatica e a vasocostrizione generalizzata; inoltre si osserva tipicamente un'iperattività neuroadrenergica già presente a riposo, accompagnata a una down-regulation dei recettori adrenergici; come conseguenza, la possibilità di indurre modificazioni cardiovascolari durante esercizio è minore rispetto a un soggetto normale: i pazienti con scompenso cardiaco presentano un aumento maggiore di noradrenalina e adrenalina in circolo, sia a riposo sia durante sforzo, associato a vasocostrizione generalizzata; tuttavia, rispetto a quello normale, il cuore di tali pazienti è meno sensibile alle catecolamine, con riduzione della propria portata durante sforzo e, conseguentemente, trasporto di ossigeno ai tessuti.

A riposo è presente una vasocostrizione arteriosa secondaria a diversi fattori (iperattività adrenergica, aumento del livello di angiotensina, maggiore rigidità della parete arteriosa), che ha l'effetto di diminuire la riserva vasodilatatoria del muscolo attivo, con conse-

guente alterazione del flusso durante l'esercizio; questo processo di "maldistribuzione" del flusso oltre a coinvolgere quello muscolare, altera anche i circoli cutaneo, renale e sistemico.⁵

Lo stato di abnorme catabolismo muscolare proprio delle fasi più avanzate della sindrome, provocato anche dalla riduzione dell'attività fisica, si associa poi a un'accentuata attivazione neuro-ormonale, con aumentati livelli plasmatici di catecolamine, cortisolo, aldosterone, fattore di necrosi tumorale- α , attività reninica.

Non esistono univoci pareri riguardo al ruolo della circolazione periferica nella ridotta tolleranza allo sforzo: sono state osservate riduzioni del flusso ematico periferico con aumentate resistenze periferiche, come conseguenza della riduzione di ossido nitrico, dell'aumento delle amine simpatico-mimetiche, e di neuroormoni vasocostrittori; inoltre anche la struttura delle arterie e delle arteriole muscolari appare alterata.

Come probabile conseguenza di un alterato metabolismo muscolare, con precoce riduzione del pH, produzione di acido lattico, e rallentata eliminazione dei metaboliti della respirazione cellulare, i pazienti con scompenso cardiaco presentano un'abnorme attivazione dei riflessi che regolano le risposte respiratorie e cardiocircolatorie: chemoriflessi centrali, carotidei e muscolari.

Sulla base di queste osservazioni è stata proposta un'ipotesi muscolare, unificante, che collega le alterazioni autonome del controllo del circolo e del respiro, alle alterazioni metaboliche e strutturali muscolari, il tutto, a partire dall'alterazione iniziale cardiaca.⁶

Infatti, se alla base dello scompenso cardiaco è presente una disfunzione cardiaca, i sintomi e i segni della malattia derivano proprio dalle alterazioni legate ai meccanismi di compenso: modificazioni circolatorie, metaboliche, attivazione neurormonale. La conseguenza è un'alterazione dei meccanismi respiratori periferici muscolari, con precoce attivazione dei riflessi che regolano il respiro e il circolo; gli ergoriflessi e i chemoriflessi determinano iperventilazione e vasocostrizione, e mantengono l'attivazione simpatica innescando un circolo vizioso.

È solo mediante interventi mirati a migliorare il metabolismo periferico che sembra quindi possibile interrompere questa progressione.

Si parla quindi di eziologia neurormonale dello scompenso, con disfunzione autonoma a riposo e sotto sforzo (Tab. 2).⁷

RAZIONALE DEL TEST

Il test cardiopolmonare è un test da sforzo con analisi aggiunta della ventilazione e dei gas espirati; dal punto di vista metodologico, viene effettuato su cicloergometro o sul tappeto rotante, con monitoraggio della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, registrazione dell'Ecg di superficie a 12 derivazioni, senza alcuna differenza dal test da sforzo tradizionale;

rispetto a quest'ultimo, tuttavia, presenta un sistema di misurazione della ventilazione e dei gas espirati (VO_2 e VCO_2) respiro per respiro (breath-by-breath) o in camera di miscelazione (ogni 30 s); consente quindi l'integrazione dei dati del test da sforzo tradizionale con le informazioni derivate dall'analisi della ventilazione e dei gas espirati; tali dati vengono riassunti su numerosi grafici che consentono una rapida interpretazione.

Tutte le informazioni che è possibile ottenere dal test da sforzo tradizionale derivano da tre parametri: elettrocardiografici, clinici e funzionali; non è possibile, sulla scorta dei parametri analizzabili, identificare le motivazioni fisiopatologiche di una ridotta tolleranza allo sforzo, non essendo possibile valutare l'andamento della ventilazione o di parametri connessi con la funzione cardiocircolatoria e metabolica.

L'integrazione dei parametri del test cardiopolmonare con quelli del test da sforzo tradizionale consente di definire correttamente la capacità funzionale e la prognosi di pazienti che, sulla base dei soli dati del test tradizionale, non avrebbero avuto differenze funzionali e prognostiche.⁷

INDICAZIONI DI UTILIZZO

Si può definire il test cardiopolmonare come un test di valutazione funzionale integrato perché riesce a tracciare un profilo fisiologico completo di un soggetto sotto sforzo valutando sia l'aspetto cardiaco sia respiratorio sia metabolico.

Il test viene utilizzato nella valutazione dei pazienti cardiopatici, broncopneuropatici, nevrotici, sportivi

Tabella 2. Classificazione di Weber per insufficienza cardiaca

NORMALE	$VO_2 > 20$ ml/kg/min - AT > 14 ml/kg/min
CLASSE A	VO_2 20 ml/kg/min - AT 14 ml/kg/min compromissione lieve
CLASSE B	VO_2 15-19 ml/kg/min - AT 11-14 ml/kg/min compromissione lieve-moderata
CLASSE C	VO_2 10-14 ml/kg/min - AT 8-11 ml/kg/min compromissione moderata-severa
CLASSE D	$VO_2 < 10$ ml/kg/min - AT < 8 ml/kg/min compromissione severa

VO_2 di picco < 14 ml/kg/min viene utilizzato come cut-off per il trapianto

in fase di valutazione diagnostica, pazienti con patologie particolari.

Per quanto riguarda i pazienti cardiopatici, è indicato in quelli affetti da scompenso cardiaco cronico o cronicizzato più o meno grave: attualmente è considerato il test fondamentale nella valutazione del paziente cardiopatico da candidare al trapianto cardiaco. Il secondo gruppo di pazienti cardiopatici è costituito da pazienti ischemici, esempio pazienti operati di by-pass coronarico, per i quali è necessario verificare la riserva coronarica, e la riduzione durante sforzo fisico. Il terzo gruppo di pazienti comprende i cardiopatici cronici che stanno svolgendo un programma riabilitativo.

È inoltre un test indicato alle persone affette da patologie respiratorie, per esempio pazienti affetti da enfisema o bronchite cronica: può fornire indicazioni importanti sulla gravità della malattia, sulla sua evoluzione e valutare l'eventuale approccio terapeutico-riabilitativo.

Nell'ambito sportivo questo test serve per valutare prevalentemente persone sane, ma anche atleti o sportivi con precedenti di malattie cardiovascolari di entità molto lieve per le quali si può ipotizzare un ritorno all'attività sportiva, cercando di dare al soggetto la possibilità di recuperare le proprie capacità al 100%.

È poi particolarmente consigliato alle persone di mezza età che vogliono capire qual è il loro limite e quali sono i margini di miglioramento dal punto di vista cardiorespiratorio.

Tuttavia, rappresenta l'esame dirimente nei pazienti affetti da scompenso cardiaco: è, infatti, frequente il riscontro di pazienti con alterazione sistolica ventricolare sinistra severa associata a sintomatologia clinica minima, mentre al contrario è possibile che pazienti con frazione sistolica solo lievemente ridotta presentino alterazione funzionale severa.

Il test cardiopolmonare trova specifica indicazione nella valutazione esatta e in modo riproducibile del grado di alterazione funzionale, della riserva cardiocircolatoria, della risposta alla terapia.⁸

DESCRIZIONE DELL'APPARECCHIATURA

L'apparecchiatura che viene utilizzata per eseguire il test da sforzo cardiopolmonare consente di misurare la ventilazione, il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica durante lo svolgimento dell'esercizio; in questo modo, con i parametri misurati si può avere un quadro complessivo dello stato fisiologico del paziente.

L'attrezzatura consiste in un ergometro, un elettrocardiografo dotato delle 12 derivazioni standard, uno pneumotacografo (che serve a misurare la ventilazione polmonare) abbinato a un analizzatore di gas (ossigeno e anidride carbonica), il tutto gestito, attraverso un computer, da un software valutativo.

Il paziente viene collegato a questa apparecchiatura per mezzo di un boccaglio dotato di rilevatore del respiro; questo strumento trasmette, analizzando respiro per respiro, l'andamento del consumo di ossigeno e la produzione dell'anidride carbonica.

L'apparecchiatura consente di costruire più grafici formati da una serie di diagrammi che illustrano il metabolismo del soggetto istante per istante.⁹

PROTOCOLLI

Meno del 25% dei laboratori nazionali di ergometria esegue test cardiopolmonari, per la lunghezza del test, o la difficoltà della corretta interpretazione. In cardiologia, il test può essere effettuato secondo tre modalità: protocollo di Bruce al tappeto rotante con pendenza e velocità del tappeto che varia ogni 3 minuti secondo valori standard; protocollo incrementale al cicloergometro (es. 25 W x 3 minuti); protocollo di Sheffield al tappeto rotante con velocità costante per i primi 9 minuti e pendenza che varia secondo valori standard. I primi due sono effettuati per scopi prevalentemente diagnostici, anche se sono ricavabili informazioni prognostiche, il terzo viene utilizzato in prevalenza in pazienti con scompenso cardiocircolatorio, al fine di definire la classe funzionale e ottenere informazioni prognostiche; è di più facile esecuzione rispetto

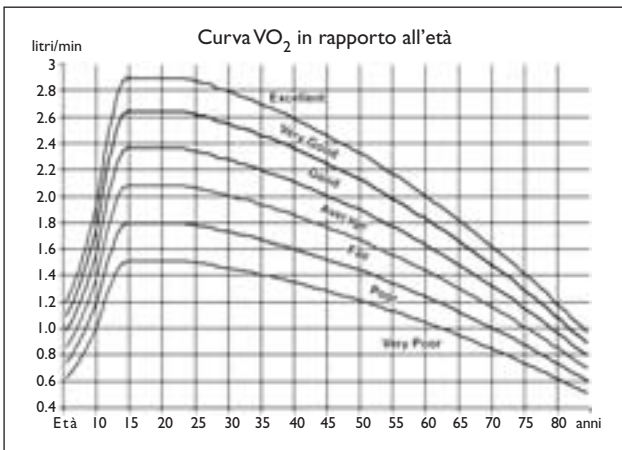


Figura 1. Curva del consumo di ossigeno in funzione dell'età. Dati assoluti, non indicizzati per peso corporeo e per tipo di lavoro; secondo il valore assoluto raggiunto al picco di esercizio si può già esprimere un giudizio sulla capacità lavorativa del soggetto.

al protocollo Bruce, poiché la velocità del tappeto rimane costante per 9 minuti, e l'incremento della pendenza è lento e progressivo, raggiungendo solo al nono minuto (fine del III stadio) l'equivalente del I stadio di Bruce (10% di pendenza) (Fig. 1).

METABOLISMO AEROBIO E ANAEROBIO

L'esercizio fisico, in qualunque individuo, scompenso o non, necessita di energia, prodotta attraverso la glicolisi ossidativa cellulare del ciclo di Krebs (ovvero il processo metabolico che consente di produrre energia con il lavoro del corpo). Questa produzione di energia è detta "aerobia", perché sfrutta l'ossigeno assunto tramite la respirazione, e aumenta in pratica in modo corrispondente all'aumento dello sforzo muscolare: aumentando lo sforzo fisico, aumentano gli atti respiratori, aumenta l'assunzione di ossigeno, aumenta in proporzione anche la produzione di energia, e tutti questi aumenti avvengono in modo lineare. Ma a un certo punto dello sforzo questa "produzione di energia" non è più sufficiente, viene allora affiancata da un'altra, che è chiamata "anaerobia" o "lattacida" perché produce acido lattico; essa è molto meno efficiente

della prima, ma entra in azione naturalmente in modo automatico e l'incremento, all'aumentare dello sforzo fisico, avviene non in modo lineare, ma con una curva più ripida, fino a un certo punto in cui il metabolismo "anaerobio" è impiegato a produrre il doppio dell'energia rispetto al metabolismo aerobio.

Questo secondo tipo di metabolismo produce acido lattico, lattati, che devono necessariamente essere eliminati attraverso gli atti respiratori, mediante la conversione ad anidride carbonica, utilizzando una molecola di H_2O . All'aumento del lavoro muscolare corrisponde quindi un aumento della ventilazione polmonare: il soggetto tende ad avere una respirazione più "affannosa", a respirare più intensamente per fare arrivare più ossigeno dai polmoni alla periferia e per eliminare più anidride carbonica.¹⁰

Il rapporto tra l'anidride carbonica prodotta e l'ossigeno consumato è detto quoziente respiratorio, ed è espresso dalla formula: $QR = CO_2/O_2$; il QR varia con il variare della produzione di acido lattico: durante il metabolismo aerobio sarà <1 perché è maggiore il consumo di ossigeno rispetto alla produzione di anidride carbonica, con il passaggio al metabolismo anaerobio, per un carico di lavoro intenso, il rapporto sarà >1 , perché aumenta la produzione di anidride carbonica a causa del consumo di energia, e l'ossigeno tende a diminuire, perché gli atti respiratori risultano insufficienti alle richieste di ossigeno.

Nel recupero dopo lo sforzo fisico, il QR ha un valore ancora >1 , per il cosiddetto "debito di ossigeno" e si ristabilisce il valore <1 (nuova prevalenza di metabolismo aerobio) generalmente dopo 5 min di riposo (Tab. 3).¹¹

POTERE TAMPONE DEI BICARBONATI

Dopo 5 minuti di recupero, anche l'acido lattico tende a ridursi, perché viene ossidato e rientra nel ciclo di Krebs; a questo punto però si verifica un fenomeno curioso: il QR tende nuovamente ad aumentare perché la CO_2 , presente nell'organismo, tende a legarsi

Tabella 3. Determinazione della soglia

VENTILATORY SLOPE (V – slope) 30 secondi prima del punto di incrocio delle curve VO_2 e VCO_2
GAS ESPIRATORI (VE vs $\text{VO}_2 - \text{VCO}_2$) Punto dove VE e VCO_2 iniziano ad aumentare in modo più rapido di VO_2
RAPPORTO DI VENTILAZIONE (VE/VO_2 ratio VE/VCO_2) Punto dove la curva VE/VO_2 incrementa rispetto VE/VCO_2
QUOZIENTE RESPIRATORIO (RER) Rapporto $\text{VCO}_2/\text{VO}_2 > 1$

Quattro diversi metodi per determinare la soglia anaerobia in corso di test cardiopolmonare

con le basi che prima erano legate all'acido lattico e che servivano a neutralizzarlo in modo che non acidificasse il sangue; al riassorbimento dei lattati, i "legami" si liberano e vengono sostituiti a livello dei muscoli da CO_2 ; legare CO_2 significa trasformarla in carbonati; questi carbonati costituiscono la cosiddetta "riserva alcalina", in quanto sono in grado di neutralizzare gli acidi presenti nell'organismo. La riserva alcalina è data dai carbonati, o meglio dai "bicarbonati", cioè carbonati acidi.

I valori normali sono da 21 a 30 milliequivalenti per litro. $(\text{H}^+) = K \text{PCO}_2/\text{HCO}_3^-$.⁶

Il bicarbonato (HCO_3^-) è formato da una molecola di anidride carbonica CO_2 più una di acqua H_2O meno uno ione H^+ che ha una funzione acida; la misura dell'acidità è infatti basata sulla presenza di ioni idrogeno. L'acidità di una soluzione viene misurata in gradi pH, che sono in relazione con la concentrazione (con scala logaritmica) degli ioni H. Il pH è dunque il logaritmo inverso della concentrazione di ioni H (ioni di idrogeno).

La formazione di una molecola di bicarbonato (1 molecola di CO_2 + 1 molecola di H_2O – 1 ione H^+) comporta la liberazione di uno ione H^+ ($\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$).

Quando l'acidità è elevata, l'organismo tende a "smontare" questo bicarbonato, formando di nuovo acqua e anidride carbonica. La riformazione di una molecola di anidride carbonica e una di acqua "riasorbe" lo ione H^+ e quindi elimina una certa dose acida.

L'acqua resta acqua e l'anidride carbonica viene eliminata con l'aria attraverso l'espiazione dai polmoni. Il sistema riduce quindi l'acidità, eliminando ioni H^+ .

Quindi, la liberazione di un acido (acido lattico o altro) non provoca subito l'acidificazione del sangue e dei tessuti, perché interviene prima un sistema "tampone", che sfrutta la riserva alcalina, successivamente la ventilazione polmonare interviene per eliminare l'anidride carbonica quando questa viene espulsa dalla riserva alcalina; le basi della riserva alcalina (grazie all'espulsione dell'anidride carbonica) possono legarsi nuovamente a un acido. Inoltre il rene può trattenere o eliminare con le urine ulteriori gruppi acidi o basici.^{7,8}

DEFICIT DI O_2

Per conoscere il contributo energetico del metabolismo anaerobio durante il lavoro muscolare si fa anche ricorso alla misura del deficit di O_2 ; con il termine deficit di O_2 si è soliti definire la differenza tra il volume di ossigeno effettivamente consumato dall'inizio dell'esercizio fino al momento in cui si raggiunge la stabilizzazione del VO_2 e il volume di ossigeno che verrebbe consumato in un tempo uguale se la prova raggiungesse nell'istante iniziale lo stato stazionario.

Si tratta di calcolare, in altri termini (ipotizzando che, nel tempo considerato, la prova sia completamente aerobica), il volume di ossigeno mancante nella prova reale rispetto all'ipotesi teorica.⁵

Il deficit di O_2 è quindi riferito solo alla fase iniziale dell'esercizio, più precisamente fino al momento in cui il VO_2 si stabilizza (stato stazionario); se il soggetto raggiunge il VO_2 max e la richiesta di energia eccede, durante il resto dell'esercizio, tale quota non assume il nome di deficit di O_2 ma quello di richiesta di ossigeno in eccesso (o excess oxygen requirement, EOR degli autori anglosassoni) (Fig. 2).

Il deficit di O_2 e l'EOR rappresentano la misura della quantità di energia che viene fornita da fonti energetiche differenti da quella aerobica per sintetizzare l'ATP necessario a compiere il lavoro muscolare.

La verifica della soglia anaerobica è molto impor-

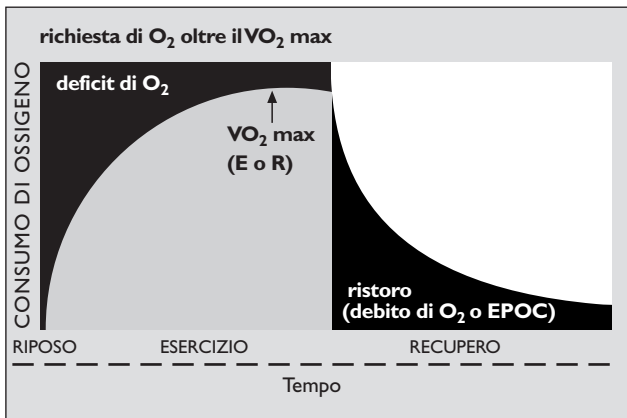


Figura 2. Deficit/Debito di O_2 durante esercizio a intensità massimale. Rappresentazione del deficit di O_2 durante sforzo (differenza tra VO_2 osservato e atteso a inizio esercizio aerobio), e del debito di O_2 durante recupero (differenza tra VE/VO_2 osservata e attesa alla fine del metabolismo anaerobio).

tante nell'ambito della valutazione cardiologica; è un modo per avere un adeguato controllo sull'attività fisica svolta dal cardiopatico in corso di un programma di riabilitazione. Questo grazie a parametri precisi utilizzati per impostare e monitorare il "training cardiovascolare" in sicurezza e con la certezza di ottenere un buon recupero. Infatti lavorando entro i limiti di questa soglia si ottengono effetti benefici, mentre oltre tale livello di guardia (ossia in condizioni di anaerobiosi) non si ha l'effetto allenante ricercato e si rischiano complicanze (Tab. 4). Con il recupero rimangono alti gli atti respiratori (VE) nonostante la rapida caduta della VO_2 , per permettere all'organismo di eliminare la CO_2 in eccesso attraverso il metabolismo anaerobio (debito di ossigeno o *excess post exercise oxygen consumption*, EPOC degli autori anglosassoni).

CURVA DI DISSOCIAZIONE DELL'EMOGLOBINA

Anche l'aspetto fisiologico della curva di dissociazione dell'emoglobina (HbO_2) gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo energetico, perché strettamente collegata al massimo consumo di O_2 : più elevata è la PO_2 , maggiore è l'associazione dell' O_2 con

Tabella 4. Valori normalità VO_2 picco per sesso ed età

Età	Uomini	Donne
20-29	43 ± 7,2	36 ± 6,9
30-39	42 ± 7,0	36 ± 6,2
40-49	40 ± 7,2	32 ± 6,2
50-59	36 ± 7,1	29 ± 5,4
60-69	33 ± 7,3	27 ± 4,7
70-79	29 ± 7,3	27 ± 5,8

Indici di normalità indipendenti dal tipo di esercizio eseguito normalizzati per età e sesso.

l'emoglobina (Hb); più è bassa la PO_2 , maggiore è la dissociazione dell' O_2 dall'Hb; inoltre, la forma della curva è pressoché piatta nella parte superiore; ciò significa che in questa porzione della curva una forte variazione di PO_2 si accompagna solo a una lieve modificazione della quantità di O_2 legato all'Hb, e rappresenta una protezione contro un'inadeguata ossigenazione del sangue malgrado forti diminuzioni della PO_2 . Le ripidi porzioni intermedia e inferiore della curva hanno anch'esse funzioni protettive ma di natura diversa: in questi tratti della curva una piccola variazione della PO_2 si accompagna a una grande variazione della saturazione dell'Hb, di conseguenza, una lieve diminuzione della PO_2 tessutale rende i tessuti capaci di estrarre un quantitativo relativamente grande di ossigeno. Durante un esercizio muscolare aumenti dell'acidità del sangue (pH diminuito), della temperatura e della CO_2 provocano uno spostamento a destra della curva di dissociazione dell' HbO_2 ; questo spostamento risulta estremamente importante perché una maggiore quantità di ossigeno può essere disponibile per i tessuti a parità di PO_2 tessutale (maggiore differenza artero-venosa [diff A- VO_2]).

DIAGRAMMI DI INTERPRETAZIONE

Un possibile limite che allontana il cardiologo dal test cardiopolmonare è l'interpretazione dei parametri ventilatori e metabolici; un metodo di rapida interpretazione si basa sul sistema dei 9 grafici; tale metodo, utilizzato nella pratica di refertazione quotidiana, rap-

presenta un compromesso che focalizza le principali informazioni ottenibili e consente di rispondere con sufficiente accuratezza alle problematiche interpretative del cardiologo clinico.

I parametri del test cardiopolmonare di rilevanza prognostica sono, attualmente, il VO_2 picco, lo slope VE/VCO_2 , la soglia anaerobica e la combinazione tra VO_2 picco e VE/VCO_2 . In particolare, il VO_2 picco sembra rappresentare il parametro con valore prognostico indipendente più significativo, perché racchiude in sé le informazioni derivate dal sistema cardiocircolatorio, da quello polmonare, dal sistema di trasporto di ossigeno e dalla muscolatura scheletrica.¹²

$$\text{VO}_2 = \text{gittata cardiaca} \times \Delta \text{A-VO}_2 \text{ ovverosia}$$

$$\text{VO}_2 = \Sigma [(\text{FC} \times \text{SV}) + (\text{VA}/\text{Q}) + (\text{HbO}_2) + (\Delta \text{PO}_2 \text{ mit})]$$

Dove, FC = frequenza cardiaca, SV = gittata sistolica, VA = ventilazione alveolare, Q = flusso polmonare, HbO_2 = capacità di trasporto di ossigeno e $\Delta \text{PO}_2 \text{ mit}$ = differenza di pressione parziale di O_2 mitocondriale

Il VO_2 picco non è però correlato con la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, per cui non dobbiamo meravigliarci che pazienti con bassa frazione di eiezione possano avere un VO_2 picco solo lievemente depresso o addirittura normale.

Il VO_2 picco rappresenta il parametro non invasivo e riproducibile più utilizzato ai fini di identificare pazienti con scompenso cardiaco candidati al trapianto.

Pazienti con VO_2 picco $<15 \text{ ml/kg/min}$ hanno una sopravvivenza a un anno senza aiuti meccanici (devices) $<50\%$ e hanno quindi un'indicazione assoluta al trapianto cardiaco.

Pazienti invece con VO_2 picco compreso tra 16 e 18 ml/kg/min hanno un basso rischio di morte, con una sopravvivenza a 2 anni $>80\%$ e non hanno ancora un'indicazione attiva al trapianto cardiaco pur potendo potenzialmente essere inseriti in liste trapianto.

Durante l'esercizio fisico si possono evidenziare due bruschi incrementi lungo il diagramma della VE (ventilatorio), chiamate prima e seconda soglia; la prima soglia ventilatoria si può spiegare con la necessità di

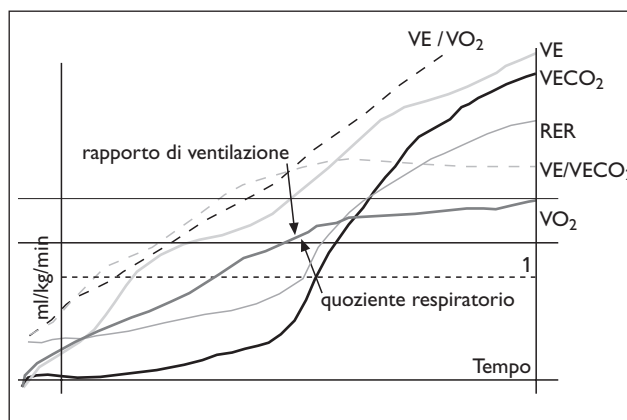


Figura 3. Determinazione della soglia anaerobica. Diagramma esercizio/tempo dei vari parametri cardiorespiratori determinanti per la valutazione della soglia anaerobica: rapporto di ventilazione (variazione rapporto VE/VO_2 su VE/VCO_2 minore di 1) quoziente respiratorio (variazione rapporto VCO_2/VO_2 maggiore di 1).

compensare l'iniziale produzione di radicali acidi a livello muscolare attraverso il tamponamento con bicarbonati, che indurrebbero un incremento della VCO_2 cui seguirebbe un incremento della ventilazione; la seconda soglia invece evidenziabile per lo più nei soggetti allenati, corrisponde a un abbassamento del pH (soglia ventilatoria non compensata); quando l'intensità del carico supera il 55-70% del VO_2 picco, si può ritrovare in corrispondenza della seconda soglia ventilatoria un brusco incremento della produzione del lattato. Si può quindi ipotizzare che la cosiddetta soglia anaerobica del lattato può essere determinata in maniera incruenta: con il monitoraggio dell'equivalente respiratorio dell'ossigeno (VE/VO_2) e dell'equivalente respiratorio della CO_2 (VE/VCO_2).¹³

I 9 diagrammi si possono riassumere in:

1. FC/VE (frequenza/ventilazione);
2. VO_2 (incremento VO_2 durante le fasi del test);
3. polso O_2 (VO_2/FC);
4. PET O_2 /PET CO_2 (differenza pressione tele-espilatoria di O_2 e CO_2);
5. Δ work (incremento VO_2 su incremento lavoro in Watt)

Seguono i quattro diagrammi per la determinazione della soglia anaerobica:

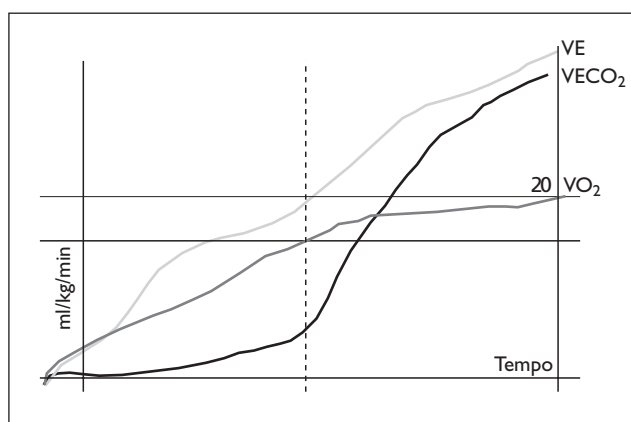


Figura 4. Classe A di Weber. Capacità funzionale lievemente compromessa – soglia di osservazione $VO_2 = 20$ ml/kg/min.

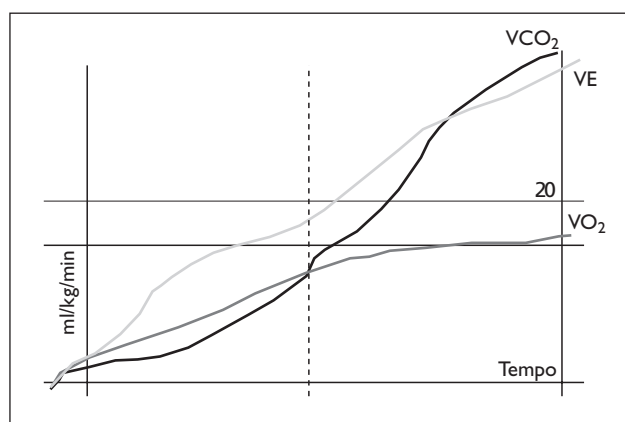


Figura 5. Classe B di Weber. Capacità funzionale lieve-moderatamente compromessa – soglia di valutazione a breve $VO_2 \geq 16$ ml/kg/min.

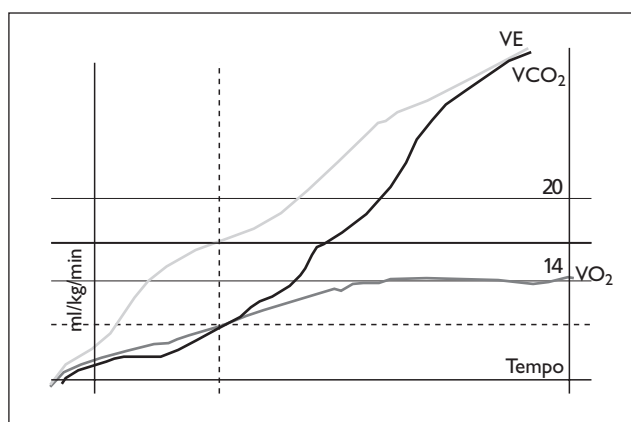


Figura 6. Classe C di Weber. Capacità funzionale moderata-severamente compromessa – soglia di valutazione trapianto $VO_2 < 15$ ml/kg/min.

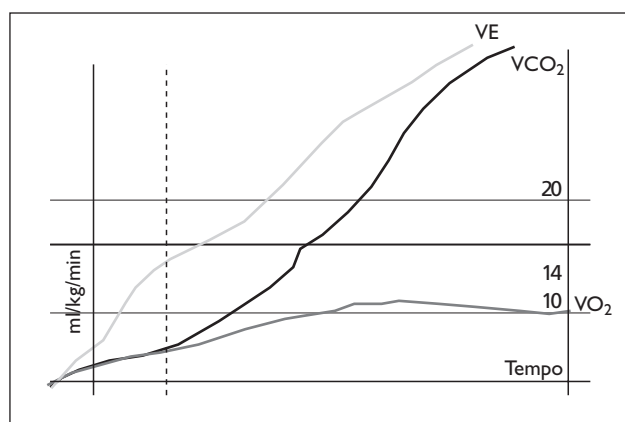


Figura 7. Classe D di Weber. Capacità funzionale severamente compromessa – indicazione assoluta al trapianto $VO_2 < 10$ ml/kg/min.

6. V-slope (valore VO_2 30 sec. Prima dell'incrocio curve VO_2 e VCO_2);
 7. VE vs $VO_2 - VCO_2$ (valutazione gas espiratori);
 8. VE/VO_2 ratio VE/VCO_2 (rapporto di ventilazione);
 9. RER VCO_2/VO_2 (quoziente respiratorio).
- (Figg. 4, 5, 6, 7).

ELABORAZIONE DEI RISULTATI

Considerando un paziente con scompenso cardiaco cronico sottoposto a un test cardiopolmonare, possiamo schematizzare differenti fenomeni di adattamento

emodinamico, sia centrale sia periferico: a una ridotta tolleranza allo sforzo nello scompenso cardiaco cronico corrisponde il dato obiettivo di una ridotta VO_2 picco e una riduzione dei valori di soglia anaerobica, cioè della quantità di lavoro che viene eseguita mediante metabolismo anaerobico. Nelle fasi più avanzate della sindrome, si assiste a una progressiva riduzione dei valori di VO_2 picco e della soglia anaerobica al punto che il paziente nell'esecuzione dei più semplici gesti della sua pratica quotidiana si trova in condizioni di metabolismo anaerobico: non a caso Weber e Janicki hanno proposto una graduazione dello scompenso cardiaco cronico sulla base di questi indici cardiopolmo-

nari: al dato soggettivo di una dispnea sotto sforzo, corrisponde inoltre un'abnorme iperventilazione sotto sforzo che si riflette in un'abnorme risposta respiratoria per carico di lavoro. In altre parole i pazienti con scompenso cardiaco cronico rispetto ai soggetti normali di controllo presentano non solo una minore tolleranza allo sforzo (minori valori di VO_2 picco) ma anche maggiore VE per unità di lavoro: questo si rispecchia in un più elevato valore dello "slope" VE/VCO_2 . Questi indici (VO_2 picco, "slope" VE/VCO_2) possono essere facilmente ricavati durante il test cardiopolmonare e costituiscono indici prognostici importanti.

Di recente è stata sottolineata la presenza di un caratteristico pattern oscillatorio dei parametri ventilatori polmonari (VE , VO_2 , VCO_2) che negli stadi più avanzati della patologia sembra essere associato a un peggior controllo neurormonale della risposta cardiorespiratoria.¹⁴

Dal punto di vista cardiaco, importante è sottolineare la presenza di marcata risposta cronotropa, con elevati valori di frequenza cardiaca per gli stessi carichi di lavoro rispetto a un gruppo di controllo, associata a iperattivazione simpatica e da vasocostrizione generalizzata.

L'importanza delle variazioni dei 9 diagrammi si può concretizzare osservando il diverso comportamento del polso di ossigeno, parametro che mette in rapporto il consumo di ossigeno con la frequenza cardiaca (VO_2/FC): nei pazienti con scompenso cardiaco vi è un lieve incremento del polso dell' O_2 solo nella fase iniziale dell'esercizio.

Inoltre, considerando che nello scompenso cardiaco cronico ci sono anche alterazioni della ventilazione conseguenza dell'aumentato contenuto idrico del polmone, delle elevate pressioni vascolari intratoraciche e dell'aumento delle dimensioni del cuore, possiamo valutare questi aspetti analizzando il rapporto tra ventilazione (VE), consumo di ossigeno (VO_2) e frequenza respiratoria (FR): a parità di consumo di O_2 , nei soggetti con scompenso cardiaco c'è un incremento di ventilazione che si realizza incrementando la frequenza respiratoria e riducendo parallelamente il volume corrente.⁷

Inoltre, poiché uno dei fattori che contribuisce all'in-

cremento della ventilazione è un aumento dello spazio morto durante esercizio, mentre nel soggetto normale si ha una diminuzione, il rapporto spazio morto/volume corrente (VD/VT) è uno dei criteri di differenziazione tra le diverse patologie che possono indurre una limitazione funzionale

Infine, si può ricordare che la ridotta capacità allo sforzo e la sensazione di dispnea nei pazienti con malattie respiratorie croniche sono la conseguenza di molti fattori tra i quali è compreso:

1. l'aumento delle resistenze delle vie aeree in fase espiratoria e del costo energetico della respirazione che portano a una più facile fatica dei muscoli respiratori;
2. l'aumento della richiesta ventilatoria, a riposo e durante l'esercizio, legata per lo più all'aumento della quota di ventilazione inefficace, alle resistenze del circolo polmonare e al rapporto ventilazione/perfusione.¹⁵

LA NOSTRA ESPERIENZA

Dal febbraio 2001 al dicembre 2005, presso il nostro Centro sono stati eseguiti 159 test cardiopolmonari su 98 pazienti ambulatoriali, con apparecchiatura della SensorMedics, mod. V-max.

I test valutativi di patologie cardiache sono stati 123, patologie polmonari 21, talassemia major 10, valutazioni sportive 5 (Tab. 5).

Nei 159 test, si sono valutati 90 uomini e 69 donne,

Tabella 5. Distribuzione del test cardiopolmonare

Patologie cardiache	Cardiopatia ipocinetica	84
	Cardiopatie valvolari	22
	Cardiopatie congenite	11
	Cardiopatie particolari (es. spongiosiforme)	6
Patologie polmonari	BPCO	8
	Ipertensione polmonare	8
	Dispnea di nidd	3
	Neoplasie operate	3
Talassemia major		10
Valutazione sportiva		5

l'età media è stata di 58 anni ± 6 , ed è stato prevalentemente usato il treadmill (148 volte) contro la bicicletta (11 volte). Il protocollo più utilizzato è stato il Prot. Bruce normale (75%), seguito dal Prot. Bruce mod. Sheffield (18%) e dai protocolli Bike (7%).

La durata media degli esercizi è stata di 7,5 minuti (± 4 min), con motivo di interruzione prevalente dato da esaurimento funzionale globale (claudicatio arti inferiori con crampi, tachipnea, tachicardia > valori massimi per età).

Nei pazienti con cardiopatia ipocinetica l'età media dei pazienti è stata di 59 ± 5 anni, e la valutazione è stata eseguita per scopi trapiantologici nel 72% dei casi; il protocollo modificato di Sheffield è stato usato nel 43% dei test e la durata media degli esercizi è stata di 5,6 minuti (± 6 min). La soglia anaerobia è stata raggiunta nell'87% dei pazienti e la VO_2 di picco (media dei valori) è stata di 19,4 ml/kg/min.

Sono state date 18 indicazioni a trapianto cardiaco, e i test eseguiti post-trapianto dagli stessi pazienti sono risultati migliorati del 176%.

Nei pazienti talassemici (tutte donne), la motivazione principale del test era di valutare la capacità funzionale cardiaca e polmonare sotto sforzo per permettere un'eventuale gravidanza; in 9 casi su 10 il test cardiopolmonare ha dimostrato normali parametri cardiaci e ventilatori e le pazienti hanno portato a termine 10 gravidanze (una paziente doppia gravidanza) senza problemi particolari e senza peggioramento dei parametri funzionali dopo le gravidanze. Nell'unica paziente con evidenza di compromissione funzionale (moderata, con VO_2 di picco di 20 ml/kg/min, pari al 55% del teorico), si è sconsigliata una gravidanza, e si è registrato un repentino deterioramento del compenso clinico nei 6 mesi successivi al test, con quadro di emosiderosi franca e importante compromissione multi-organica (cardiaca, polmonare, epatica, renale).

Il test cardiopolmonare è diventato quindi un esame di routine del nostro Ambulatorio, aprendo orizzonti

non soltanto alla mera valutazione dell'insufficienza cardiaca, ma anche ad altre valutazioni specialistiche, con applicazioni neppure immaginate quattro anni fa all'inizio dell'esecuzione dei test.

Bibliografia

1. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:22A-31A.
2. Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997;96:2221-2227.
3. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-277.
4. Irvin CG, Kaminsky DA. Exercise for fun and profit: joint statement on exercise by the American Thoracic Society and the American College of Chest Physicians. *Chest* 2004;125:1-3.
5. Meyers J, Gullestad L. The role of exercise and gas-exchange measurement in the prognostic assessment of patient with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1998;13:145-155.
6. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002;143:418-426.
7. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-786.
8. Gullestad L, Myers J, Ross H, et al. Serial exercise testing and prognosis in selected patients considered for cardiac transplantation. *Am Heart J* 1998;135:221-229.
9. Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou DC, et al. $V(E)/V(CO_2)$ slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;22:347-59.
10. Chua T, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1585-1590.
11. Wasserman K, Stringer W, Xin-Guo S, Koike A. Circulatory coupling of external to muscle respiration during exercise. In: Wasserman K (ed.). *Cardiopulmonary exercise testing and cardiovascular health*. Armonk, NY: Futura ed., 2002:3-25.
12. Belardinelli R. Cardiopulmonary exercise testing: the exercise stress test of the future? *Ital Heart J* 2005;6(Suppl. 2):77-84.
13. Tojo N, Ichioaka M, Chida M, Miyazato I, Yoshizawa Y, Miyasaka N. Pulmonary exercise testing predicts prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2005;44(1):20-25.
14. Bard RL. Cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(1):163-171.
15. Ross RM, Corry DB. Help for interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 2004;126(3):1001.