

## Il test da sforzo cardiopolmonare (TCP) nello studio delle malattie respiratorie e in riabilitazione. Parte I

### *Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of respiratory diseases and in rehabilitation. Part I*

**Documento Gruppo di Studio AIPO Fisiopatologia Respiratoria**

P. Palange (responsabile), A. Bellone, G. Bruni, C. Bruschi, A. Corsico, F. DeMichele, G. Misuri, E. Ferrante, C. Gulotta, P. Onorati, A. Patessio, M. Pattarello, C. Santoriello, R. Torchio

#### **Introduzione: utilità clinica del TCP**

Tanto l'apparato respiratorio come quello cardiovascolare dispongono di un'ampia riserva funzionale e una loro eventuale alterazione si rende clinicamente manifesta solo quando questa è notevolmente ridotta. Di fatto, molte delle metodiche idonee a valutare la funzione di questi apparati a riposo (es. prove di funzionalità respiratoria, emogasanalisi, elettrocardiogramma, ecocardiografia) non riflettono in maniera adeguata la loro capacità di riserva; la riduzione di tale riserva funzionale, tuttavia, contribuisce grandemente alla riduzione della tolleranza allo sforzo. Quest'ultima viene in genere definita come l'incapacità di sostenere uno sforzo fisico che il soggetto in esame riteneva di poter compiere senza avvertire fatica ed è caratterizzata, per lo più, da sensazione di stanchezza muscolare, dispnea e/o dolore toracico. L'esatta quantificazione del grado di intolleranza e l'identificazione delle sue cause sono gli scopi principali dei test strumentali durante esercizio.

L'esecuzione di un esercizio fisico comporta una integrazione funzionale degli apparati respiratorio e cardiovascolare tale da far fronte all'accresciuta richiesta energetica e all'aumentato scambio dei gas respiratori (O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>) a livello della muscolatura scheletrica. Il test da sforzo cardiopolmonare (TCP) utilizza l'aumento della richiesta metabolica indotta dall'esercizio per sollecitare questi sistemi e, quindi, valutarne la capacità di risposta (o di riserva). Ciò consente di determinare il grado dell'eventuale intolleranza allo sforzo e di individuare i fattori che possono contribuire a tale limitazione e che possono interessare l'apparato muscolare, il sistema cardiovascolare e l'apparato respiratorio. La capacità di risposta di questi sistemi può essere alterata già in uno stadio iniziale della malattia, quando, data la loro notevole riserva, le attività della vita quotidiana non risultano ancora compromesse. Vi sono patologie per

le quali il TCP può avere funzione diagnostica, come l'ischemia miocardica, le malattie vascolari, l'asma da sforzo, il decondizionamento fisico, la dispnea psicogena, i difetti enzimatici del muscolo scheletrico; in altri casi il TCP permette di valutare l'entità del danno funzionale: tra questi ricordiamo la bronchite cronica, l'enfisema polmonare, le patologie polmonari interstiziali, le malattie valvolari, le malattie cardiache congenite, le miocardiopatie primitive e le malattie neuromuscolari. In quest'ultimo gruppo di patologie, il test da sforzo può avere un ruolo rilevante anche ai fini della valutazione della risposta ai trattamenti sia farmacologici che riabilitativi.

Negli ultimi anni, il TCP è stato sempre più utilizzato nella valutazione pre- e post-operatoria<sup>1,2</sup> e per l'individuazione del momento di attuazione del trapianto ("finestra temporale") nell'ambito di malattie respiratorie e cardiache croniche (enfisema polmonare, cardiomiopatia dilatativa)<sup>3-5</sup>. Nell'ambito delle malattie respiratorie croniche, numerosi studi hanno dimostrato che il valore "di picco" del consumo di ossigeno misurato nel corso di un test massimale si correla inversamente con il rischio di complicanze post-chirurgiche; in ambito cardiologico, peraltro, è stata proposta una nuova classificazione della gravità dello scompenso cardiaco, articolata in quattro classi funzionali distinte da differenti valori "di picco" del consumo di ossigeno; questa risulterebbe sovrapponibile, schematicamente, alla classificazione della *New York Heart Association* (NYHA), ma sembrerebbe clinicamente più specifica nel riflettere il reale grado di limitazione dei pazienti<sup>6</sup>.

Gli esercizi al cicloergometro e sul tappeto rotante (*treadmill*) sono i più usati, in quanto capaci di indurre un notevole stress ventilatorio e cardiovascolare. I protocolli che meglio si prestano ai fini di una valutazione clinica, sono quelli capaci di coinvolgere in modo controllato e ben quantificabile i sistemi re-

spiratorio e cardiovascolare, in quanto permettono di paragonare i risultati ottenuti con valori di riferimento o con test effettuati dallo stesso paziente in momenti successivi.

Grazie ai recenti progressi tecnologici, sono attualmente disponibili apparecchiature portatili funzionanti in telemetria ed in grado di eseguire le stesse misurazioni ottenute con apparecchiature standard di laboratorio. Con l'utilizzo di simili strumenti, è oggi possibile misurare le variabili cardiovascolari, ventilatorie e/o metaboliche direttamente "sul campo", nel corso di esercizi fisici che sono più simili alle normali attività quotidiane quali, ad esempio, il camminare.

Nella pratica clinica è frequente trovarsi di fronte all'evidente contrasto tra gravità clinica di una malattia e la sua espressione in termini di invalidità. La gravità clinica è definita solitamente sulla base della alterazione funzionale, mentre l'invalidità e la menomazione sono il risultato di una complessa interazione tra alterata funzionalità, paziente ed ambiente circostante. Il TCP offre la possibilità di superare questo "contrasto" e di migliorare la conoscenza dei differenti fattori che contribuiscono all'invalidità. Il TCP dovrebbe rappresentare, quindi, l'indagine di riferimento per la valutazione precisa della perdita di funzione (*impairment*), della riduzione della capacità all'esercizio (*disability*) e delle conseguenti ripercussioni sulla vita sociale del soggetto (*handicap*)<sup>7 8</sup>. L'esecuzione del test è peraltro assai utile in caso di discordanza tra funzione a riposo e grado di capacità all'esercizio e in quei casi in cui la cooperazione del soggetto è dubbia.

Va ricordato, peraltro, come sulla base di dati funzionali a riposo alterati, non sia possibile predire l'entità della limitazione allo sforzo, né, tantomeno, i meccanismi che l'hanno determinata. Tutto questo è particolarmente vero nei pazienti con patologie respiratorie croniche<sup>9</sup>.

## L'esercizio fisico: fisiologia

La conoscenza dei normali meccanismi di adattamento all'esercizio del sistema cardio-polmonare è essenziale per il riconoscimento delle alterazioni funzionali in grado di determinare una ridotta tolleranza allo sforzo in numerose condizioni patologiche.

L'aumento della richiesta metabolica durante l'esercizio richiede, prima di tutto, un adeguato apporto di ossigeno a livello muscolare. Contemporaneamente, la quantità di anidride carbonica prodotta dai muscoli deve essere rimossa dai tessuti per evitare l'instaurarsi di una grave acidosi ed i suoi effetti nocivi sulla funzionalità cellulare. Pertanto, alle aumentate necessità delle cellule muscolari in termini di scambi gassosi, deve corrispondere un incremento quantitativo

della funzione dei sistemi respiratorio e cardiovascolare adeguatamente accoppiati ai fini di ottenere un efficace scambio dei gas a livello polmonare.

Durante lo sforzo i muscoli scheletrici convertono i substrati energetici in lavoro; la capacità di eseguire lavori di intensità e durata variabili è legata alla capacità di utilizzare le diverse vie metaboliche ed i relativi substrati, rappresentati prevalentemente dai carboidrati e dai lipidi; le proteine, anch'esse possibili fonti di energia, vengono infatti utilizzate solo negli stati di denutrizione. L'energia contenuta nei carboidrati e nei lipidi è ottenuta principalmente mediante processi ossidativi che avvengono in gran parte nei mitocondri delle fibrocellule muscolari e che necessitano della presenza di O<sub>2</sub>. L'energia derivante da tali substrati non è mai utilizzata direttamente per la contrazione muscolare ma deve essere accumulata nei legami ad alto contenuto energetico (legami fosforici) che sono presenti nella molecola di adenosina trifosfato (ATP). Ciò avviene mediante una serie di processi biochimici che prevedono l'utilizzazione finale di O<sub>2</sub> (aerobiosi). La rottura di questi legami, con conseguente formazione di adenosina difosfato (ADP), libera l'energia che viene utilizzata per la contrazione delle fibre muscolari. L'ATP può anche essere sintetizzato in assenza di ossigeno e, quindi, mediante processi biochimici di tipo anaerobico, quali la glicolisi anaerobica o, più rapidamente, dalla scissione dei legami fosforici della fosfocreatina (PCr). Quest'ultima è anch'essa una molecola contenente legami ad alto contenuto energetico, ed essendo la sua concentrazione intracellulare notevolmente superiore a quella dell'ATP, è considerata come il vero serbatoio energetico muscolare. La concentrazione dell'ATP è, al contrario, alquanto limitata, per cui quest'ultima deve essere continuamente resintetizzata in corso di esercizio, mediante i processi biochimici sopracitati. Il contributo dei processi anaerobici alla produzione di energia sarà, pertanto, inversamente proporzionale alla disponibilità di ossigeno ed alla capacità delle fibrocellule muscolari di utilizzarlo.

Nella fase iniziale dell'esercizio vengono utilizzate molecole preesistenti di ATP per sostenere l'immediata richiesta energetica della contrazione muscolare; l'ATP è rapidamente rigenerata mediante l'utilizzo dei depositi di PCr. Parallelamente alla progressiva deplezione dei depositi di PCr si realizza un aumento di concentrazione intracellulare di creatina (Cr) e di fosforo inorganico che stimola l'attivazione dei processi ossidativi mitocondriali, con l'utilizzo dei differenti substrati per la rigenerazione dell'ATP muscolare. Pertanto, l'aumentato consumo di O<sub>2</sub> determina la diminuzione della pressione parziale di O<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>) mitocondriale, generando il gradiente di diffusione necessario a favorire il flusso di O<sub>2</sub> dai capillari ai mitocondri.

All'aumento dell'estrazione di  $O_2$  e del passaggio di  $CO_2$  nel sangue capillare si associa un aumento del flusso di sangue nel muscolo ed in particolare a livello delle unità muscolari con più alta attività metabolica. La gittata cardiaca aumenta sin dall'inizio dell'esercizio e ciò è dovuto sia all'aumento del volume sistolico che della frequenza cardiaca; nelle fasi finali di un esercizio strenuo, ulteriori incrementi della gittata cardiaca sono prevalentemente ottenuti mediante l'aumento della frequenza cardiaca. Parallelamente all'aumento della gittata ventricolare destra e della pressione polmonare, si verifica la vasodilatazione del sistema vascolare polmonare. Ciò è importante per due motivi: il primo, poiché permette la perfusione di unità polmonari scarsamente perfuse a riposo, con il conseguente miglioramento del rapporto ventilazione-perfusione, e il secondo, perché determina un abbassamento delle resistenze vascolari polmonari, senza il quale il ventricolo destro, meno vigoroso muscolarmente rispetto al sinistro, non sarebbe in grado di pompare prontamente l'aumentato ritorno venoso di sangue attraverso i polmoni. L'aumentato passaggio di  $CO_2$  dai tessuti al sangue determina un incremento della quantità di  $CO_2$  che raggiunge i polmoni. Conseguentemente, il livello di ventilazione al minuto ( $V'_E$ ) deve aumentare per garantire la rimozione della  $CO_2$  in eccesso e la stabilità dei gas arteriosi e del pH ematico. L'aumento della ventilazione è generalmente così preciso che la pressione parziale di  $CO_2$  ( $PCO_2$ ) ed il pH rimangono costanti rispetto ai valori a riposo, almeno durante un esercizio di moderata intensità. A carichi di lavoro elevati, l'instaurarsi di una condizione di acidosi metabolica determina un ulteriore incremento della  $V'_E$  che determina il progressivo decremento della  $PCO_2$  arteriosa. Ciò è dovuto al superamento della soglia di

accumulo dei lattati (LT), vale a dire quel livello di esercizio oltre il quale l'energia necessaria per il lavoro muscolare richiede il contributo di processi metabolici di tipo anaerobico (es. glicolisi anaerobica), che culminano con la produzione di acido lattico.

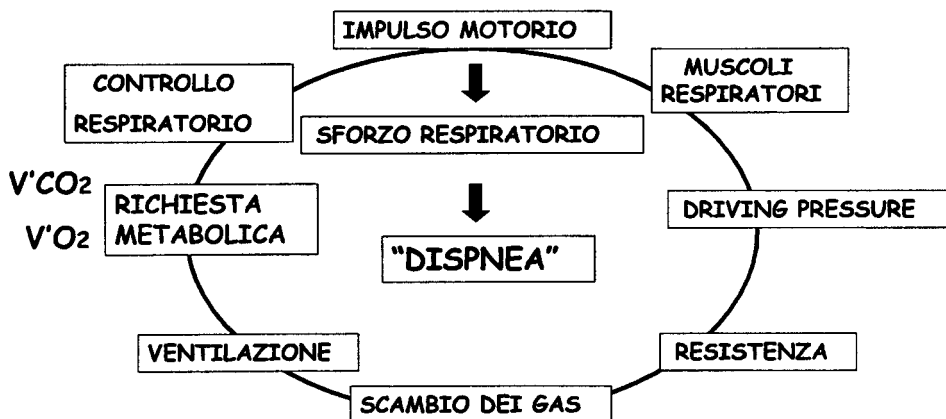
Per maggiore chiarezza va qui ricordato che il simbolo  $V'O_2$  indica il volume di  $O_2$  assorbito dai polmoni al minuto; concettualmente, esso va distinto dal consumo di  $O_2$  delle cellule, il cui simbolo è  $Q'O_2$ . Analogamente, il simbolo  $V'CO_2$  indica il volume di  $CO_2$  eliminato dai polmoni al minuto e si distingue dal simbolo  $Q'CO_2$  che indica la produzione cellulare di  $CO_2$ .

Il rapporto  $Q'CO_2/Q'O_2$ , definito come quoziente respiratorio metabolico (RQ), caratterizza la miscela di substrati che sono sottoposti ai processi ossidativi. Ad esempio, l'ossidazione dei carboidrati determina un RQ pari ad 1, mentre in quella dei lipidi l'RQ è pari 0,71. L'RQ è pertanto un indice della composizione percentuale, in termini di carboidrati e lipidi, dell'insieme di substrati energetici utilizzati dai muscoli in corso di esercizio. Data la comprensibile difficoltà di una misurazione diretta dell'RQ, è possibile utilizzare in sua vece il rapporto tra  $V'CO_2$  e  $V'O_2$  (rapporto dello scambio dei gas o RER) che è misurato alla bocca. Va ricordato che il rapporto RER riflette accuratamente l'RQ solo in condizioni di stato stazionario (*steady-state*) e per carichi di lavoro non inducenti acidosi lattica.

### L'esercizio fisico: fisiopatologia

La dispnea e la ridotta tolleranza allo sforzo sono i sintomi più frequentemente riferiti dai pazienti con malattie polmonari. In particolare, i pazienti con ma-

Fig. 1. Origine multifattoriale della dispnea e della ridotta tolleranza allo sforzo nei pazienti affetti da malattie respiratorie. Multifactorial origin of dyspnea and exercise intolerance in patients with lung diseases.



lattia respiratoria cronica presentano una progressiva riduzione della capacità all'esercizio che si associa ad un aumento della sensazione di dispnea. Sebbene in passato venisse interamente attribuita alla limitazione ventilatoria, oggi risulta chiaro che la patogenesi della dispnea e della ridotta tolleranza allo sforzo è multifattoriale<sup>9</sup>. Va sottolineato come pazienti che, sulla base di misurazioni della capacità ventilatoria ottenute a riposo, sembrano appartenere alla stessa classe funzionale, mostrano spesso una diversa capacità di adattamento ed un diverso grado di tolleranza all'esercizio e di dispnea. Come illustrato nella Figura 1, l'eziologia della dispnea nei pazienti affetti da malattie respiratorie include diversi meccanismi fisiopatologici, quali:

- l'aumento delle resistenze delle vie aeree e del costo energetico della respirazione, fattori entrambi predisponenti allo sviluppo di fatica dei muscoli respiratori;
- l'aumento della richiesta ventilatoria conseguente all'aumento della quota di ventilazione inefficace e/o all'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione ( $V'_A/Q'$ );
- la riduzione della capacità aerobica del muscolo scheletrico favorita dallo stato di cronica inattività, dall'ipossia e da eventuali deficit nutrizionali<sup>10</sup>.

Quest'ultima condizione è stata peraltro oggetto, recentemente, di numerosi studi. Utilizzando metodiche innovative come la spettroscopia del fosforo 31 in corso di risonanza magnetica nucleare è stato possibile dimostrare come i muscoli scheletrici di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) vadano incontro, durante l'esercizio, ad un precoce metabolismo anaerobico<sup>11,12</sup>. Inoltre, nei pazienti con BPCO sono stati osservati livelli di lattato plasmatico inappropriatamente elevati per il livello di carico di lavoro sostenuto<sup>13</sup>. Parallelamente alle osservazioni sopraindicate, la ridotta capacità di utilizzo dell' $O_2$  da parte dei muscoli scheletrici è stata ampiamente descritta nei pazienti con BPCO ed indirettamente dimostrata dal rallentamento della crescita del  $V'O_2$  (cinetica del  $V'O_2$ , vedi oltre) durante esercizio a carico di lavoro costante e di intensità moderata<sup>14,15</sup>.

Esistono numerose condizioni patologiche che interessano l'apparato respiratorio e che, specie nelle fasi più avanzate della malattia, possono determinare una ridotta tolleranza allo sforzo. Va sottolineato però che il tipo ed il grado di alterazioni anatomiche e funzionali possono essere estremamente diverse e la capacità di adattamento all'esercizio risultare differente da soggetto a soggetto. È utile, comunque, distinguere tre pattern di risposta funzionale allo sforzo osservabili nelle tre principali categorie di malattie croniche polmonari: a) la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e con essa più in generale le malattie croniche delle vie aeree; b) la malattia interstiziale del polmone (MIP); c) la malattia vascolare polmonare (MVP).

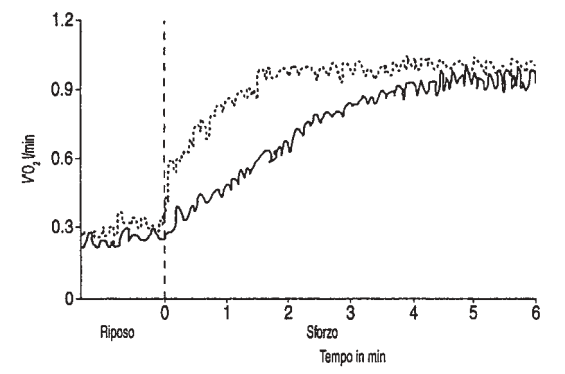
### Il consumo di ossigeno ( $V'O_2$ ) e la produzione di anidride carbonica ( $V'CO_2$ )

Nei pazienti con malattie respiratorie croniche la massima capacità allo sforzo è ridotta, come testimoniato dai bassi valori di picco di consumo di ossigeno ( $V'O_{2,peak}$ )<sup>16,17</sup>.

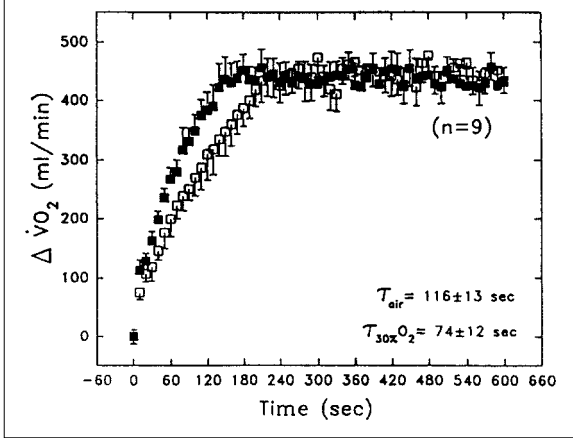
Il costo in  $O_2$  del lavoro effettuato ( $\Delta V'O_2/\Delta Watt$ ) può, tuttavia, risultare simile a quello osservato in soggetti normali, ovvero una crescita di circa 10 ml/min/Watt. Il costo in ossigeno della ventilazione, qualora esso venga misurato, potrà risultare aumentato sia nei pazienti con BPCO che con MIP specie nelle fasi più avanzate della malattia. La cinetica del  $V'O_2$ , ovvero la velocità di crescita del  $V'O_2$  durante esercizio a carico costante (Fig. 2), è rallentata nei pazienti con BPCO<sup>14</sup> a causa di una ridotta capacità del muscolo scheletrico di utilizzare l' $O_2$  trasportato nel sangue; la respirazione di una miscela iperossica ( $FiO_2$  0,3) è in grado di velocizzare la curva di cinetica del  $V'O_2$  (Fig. 3)<sup>15</sup>.

Nelle fasi iniziali dello sforzo, a causa della maggiore capacitanza dei tessuti per la  $CO_2$  rispetto all' $O_2$ , l'incremento della  $V'CO_2$  è minore di quello del  $V'O_2$ <sup>18</sup>. Nel soggetto normale durante esercizio a carico costante di intensità moderata (al di sotto della soglia del lattato, LT) tale effetto determina un rallentamento nella curva di crescita della  $V'CO_2$  che appare ritardata rispetto alla  $V'O_2$  di circa 20-30 sec. Per carichi di lavori di elevata intensità (sopra LT) il valore di  $V'CO_2$  al terzo minuto circa dell'esercizio risulta più elevato di quello del  $V'O_2$ . Nei pazienti con BPCO ma soprattutto nei pazienti con MVP, le aree polmo-

**Fig. 2.** Test da sforzo a carico di lavoro costante. La linea verticale tratteggiata indica l'inizio del carico di lavoro. Nei soggetti con BPCO il consumo di ossigeno è più lento rispetto ai soggetti normali. ....: soggetti normali; —: pazienti con BPCO (tratta da<sup>14</sup>). *Constant work rate exercise test. Dashed vertical line indicates exercise starting.  $V'O_2$  kinetic is slower in COPD patients compared to normal subjects. ....: normal subjects; —: COPD patients (from<sup>14</sup>).*



**Fig. 3.** Cambiamenti nel tempo del consumo di ossigeno ( $V'O_2$ ) durante respirazione di aria ambiente ( $\square$ ) e di una miscela al 30% di  $O_2$  ( $\blacksquare$ ). I valori sono le medie  $\pm$  SE delle costanti di tempo di diversi soggetti con BPCO. Per un simile incremento di  $V'O_2$  durante il test da sforzo, la miscela di  $O_2$  al 30% velocizza la curva di cinetica del  $V'O_2$  (la costante di tempo diminuisce significativamente rispetto a quella in aria ambiente).  $\tau_{air}$  e  $\tau_{30\%O_2}$  sono rispettivamente le costanti di tempo in aria ambiente e in  $O_2$  al 30% (tratta da <sup>15</sup>).  *$V'O_2$  kinetics in air ( $\square$ ) and during 30%  $O_2$  ( $\blacksquare$ ). Time constant ( $\tau$ ) values are expressed as the mean  $\pm$  SE. During exercise, for a similar  $V'O_2$ , increase, 30%  $O_2$  speeded  $V'O_2$  kinetics (the time constant is reduced compared to air condition).  $\tau_{air}$  and  $\tau_{30\%O_2}$  are the time constant on air and on 30%  $O_2$ , respectively (from <sup>15</sup>).*

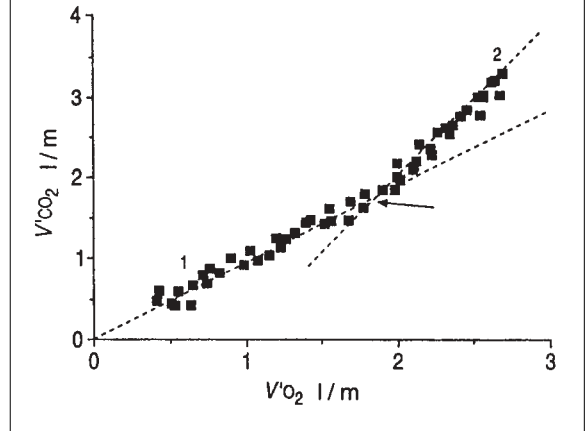


nari ad elevato  $V'A/Q'$  causano una riduzione nell'eliminazione di  $CO_2$  ed un ulteriore rallentamento della curva di cinetica del  $V'CO_2$  <sup>19</sup>. Come il  $V'O_2$  anche la  $V'CO_2$  durante un test incrementale cresce linearmente con il carico di lavoro. La pendenza del rapporto  $V'CO_2/Watt$  o del rapporto  $V'CO_2/V'O_2$  diviene tuttavia più ripido per carichi di lavoro più intensi, ovvero quando una quota addizionale di  $V'CO_2$  si libera per il tamponamento dell'acido lattico con i bicarbonati plasmatici ( $HCO_3^-$ ). Il cambio di pendenza del rapporto  $V'CO_2/V'O_2$  durante lo sforzo viene utilizzato per determinare in modo non invasivo la LT (metodo del "V-slope", Fig. 4) <sup>20</sup>. I pazienti con BPCO possono mostrare una precoce comparsa di metabolismo anaerobico in corso di esercizio, a causa della ridotta attività fisica giornaliera e di un cattivo stato di nutrizione <sup>21</sup>. Nella MVP, a causa delle elevate resistenze del circolo polmonare e per la ridotta gittata cardiaca, la LT è tipicamente ridotta <sup>22</sup>.

**Richiesta ventilatoria**

La risposta ventilatoria durante lo sforzo è influenzata principalmente dal grado di attività metabolica ( $V'CO_2$ ), dal livello di  $P_aCO_2$  a cui l'individuo è adattato e dalla quota di spazio morto funzionale pre-

**Fig. 4.** Stima della soglia del lattato (LT) attraverso l'uso del metodo del "V-slope" (vedi testo per ulteriori spiegazioni). L'intersezione delle pendenze delle due fasi lineari ( $S_1$  e  $S_2$ ) corrisponde alla LT. *LT detection by the "v-slope" method (see text for further explanations). The intercept of the slopes of the two linear phases ( $S_1$  and  $S_2$ ) is the LT.*



sente durante ciascun respiro ( $V_D/V_T$ ). La relazione tra i suddetti parametri è espressa dalla formula:

$$V'_E = (863 * V'CO_2) / P_aCO_2 * (1 - V_D/V_T)$$

dove  $V_D/V_T$  è lo spazio morto espresso come frazione del volume corrente.

La quota di ventilazione inefficace ( $V_D/V_T$ ) viene misurata utilizzando l'equazione di Bohr:

$$V_D/V_T = \frac{P_aCO_2 - P_ECO_2}{P_aCO_2} \frac{V_{DM} (L)}{V_T (L)}$$

dove  $P_aCO_2$  è la pressione parziale di  $CO_2$  nel sangue arterioso,  $P_ECO_2$  è il valore medio della pressione parziale di  $CO_2$  nell'espriato,  $V_{DM}$  è lo spazio morto della valvola usata per la misurazione,  $V_T$  è il volume corrente.

A causa della presenza di alterazioni di  $V'A/Q'$  ed al fine di mantenere una corretta omeostasi dei gas respiratori, i pazienti con BPCO, MIP, MVP debbono aumentare la ventilazione già in condizioni di riposo, ed il loro incremento ventilatorio durante l'esercizio sarà maggiore rispetto ai soggetti sani <sup>22</sup>.

Nei soggetti normali l'aumento della ventilazione polmonare durante l'esercizio viene ottenuta attraverso un incremento sia del volume corrente che della frequenza respiratoria. Il rapporto tempo inspiratorio/tempo totale ( $T_I/T_{TOT}$ ), che a riposo è di circa 0,35, cresce progressivamente per raggiungere il valore di 0,5 all'acme dell'esercizio. Nei pazienti con

malattie respiratorie croniche, specie in quelli con MIP, l'aumento della ventilazione sotto sforzo avviene principalmente attraverso un aumento della frequenza respiratoria. Nei pazienti con BPCO il rapporto  $T_I/T_{TOT}$  aumenta poco sotto sforzo a causa della limitazione di flusso in fase espiratoria.

Recentemente è stato dimostrato che nei pazienti con BPCO la risposta ventilatoria durante il cammino in piano è più elevata rispetto all'esercizio al cicloergometro; ciò è dovuto sia alle differenze nei gruppi muscolari coinvolti durante lo sforzo ma soprattutto a una maggiore inefficienza degli scambi gassosi durante il cammino, testimoniata da un più elevato rapporto spazio morto fisiologico/volume corrente ( $V_D/V_T$ )<sup>23</sup>.

#### *Meccanica respiratoria*

La massima capacità ventilatoria (MCV) è ridotta nei pazienti con malattie respiratorie croniche; il grado di tale riduzione può essere predetto utilizzando la formula  $VEMS \cdot 40$ <sup>24</sup>. Al culmine di un esercizio massimale i pazienti con BPCO e quelli con MIP presentano una riserva respiratoria ridotta, ovvero un elevato rapporto  $V'_{E,max}/MCV$  (nel soggetto normale tale rapporto è  $< 0,7$ ). In questi pazienti, inoltre, i flussi espiratori sono ridotti e durante l'esercizio può raggiungersi il limite di flusso espiratorio. A causa dell'aumento delle resistenze nelle vie aeree, il volume polmonare a fine espirazione aumenta progressivamente durante lo sforzo; il grado di iperinflazione dinamica si correla con la gravità della dispnea e con il grado di intolleranza allo sforzo<sup>25</sup>.

#### *Tono broncomotore*

Nei soggetti normali al termine dell'esercizio è possibile osservare una lieve broncodilatazione. Nei pazienti con asma indotta da esercizio nei primi minuti dalla conclusione di uno sforzo prolungato e che richieda una ventilazione superiore al 60-70% della massimale, si osserva un broncostrizione.

#### *Gas arteriosi*

Modificazioni dei valori dei gas arteriosi ( $P_aO_2$  e  $P_aCO_2$ ) indotte dall'esercizio sono osservabili nei pazienti con malattia interstiziale del polmone a causa della ridotta capacità di diffusione a livello della membrana alveolo-capillare; una riduzione della  $P_aO_2$  sotto sforzo è documentabile nella maggior parte dei casi anche per carichi di lavoro modesti. Nelle stesse condizioni si osserva spesso nei pazienti BPCO anche un lieve aumento della  $P_aCO_2$ . Nelle MVP, le alterazioni emogasanalitiche sono spesso assai marcate. Una notevole riduzione della  $P_aO_2$  sotto sforzo deve far sospettare la presenza di uno shunt destro-sinistro.

#### *Adattamento cardiocircolatorio*

Un ridotta capacità di adattamento cardiovascolare si osserva caratteristicamente nella malattia vascolare polmonare, come testimoniato dai ridotti valori di  $V'O_2$  e del suo rapporto con la frequenza cardiaca ( $V'O_2/FC$ : "polso d'ossigeno") al picco dello sforzo. Nei pazienti con malattie respiratorie croniche ed in particolare in quelli con malattia vascolare polmonare, la gittata cardiaca, quando misurata, risulta adeguata al carico di lavoro sostenuto, nonostante l'aumento delle resistenze nel piccolo circolo; ciò avviene, però, a scapito di un precoce ed esagerato innalzamento della frequenza cardiaca. Pertanto, la pendenza del rapporto  $FC/V'O_2$  è in genere aumentata nei pazienti con malattie respiratorie croniche, a testimonianza di una ridotta gittata sistolica (in questo caso, a differenza del polso di ossigeno che è un rapporto semplice, si intende la pendenza della retta di regressione lineare di tutti i valori di FC vs. i rispettivi valori di  $V'O_2$  misurati durante il test).

### **Indicazioni al Test da Sforzo Cardiopolmonare (TCP)**

Le principali indicazioni al TCP sono riassunte in modo schematico in Tabella 1<sup>26</sup>. L'esecuzione del test è subordinata all'espletamento di alcuni esami preliminari, finalizzati a confermare la necessità del TCP (indagini preliminari non esaurienti per la definizione diagnostica), a valutare la presenza di controindicazioni assolute o relative ed infine ad orientare la scelta del protocollo e l'attenzione sulle variabili da considerare per la interpretazione del test. Gli esami preliminari comprenderanno sempre una anamnesi clinica accurata (generale e cardiorespiratoria), un esame fisico, un esame radiografico del torace, un ECG, e test di funzionalità respiratoria a riposo; in alcuni casi sono opportuni esami ematochimici.

Riportiamo di seguito, in modo riassuntivo, gli aspetti specifici indagati dal TCP ed i suoi campi di impiego in relazione ai principali quadri patologici respiratori.

#### *Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)*

Spesso in tali pazienti esiste una discordanza tra i dati funzionali a riposo e la limitazione all'esercizio che può essere chiarita dal TCP. Infatti, la presenza di alterazioni cardiocircolatorie associate e/o di anomalie del pattern del respiro durante esercizio, possono orientare l'intervento terapeutico e riabilitativo. Inoltre, la comparsa e la gravità dell'ipossiemia da sforzo in questi pazienti non è diversamente prevedibile e deve essere documentata ai fini di una corretta prescrizione di ossigenoterapia.

**Tab. 1.** Indicazioni al test da sforzo cardiopolmonare nelle patologie respiratorie. *Cardiopulmonary exercise testing: indications in lung disorders.*

**Valutazione di natura e grado della dispnea e della limitazione della tolleranza allo sforzo**

- Differenza fra dispnea di origine cardiaca e polmonare
- Valutazione della dispnea di origine sconosciuta con funzionalità respiratoria non conclusiva per una precisa patologia
- Valutazione della natura e del grado di intolleranza allo sforzo fisico

**Valutazione funzionale durante sforzo nelle patologie respiratorie croniche**

- Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- Malattie polmonari interstiziali
- Fibrosi cistica
- Malattia vascolare polmonare

**Valutazione preoperatoria**

- Chirurgia toraco-polmonare
- Chirurgia addominale maggiore

**Programmi di riabilitazione**

- valutazione del paziente
- prescrizione dell'esercizio
- valutazione dei risultati

**Riduzione di volume polmonare, trapianto polmonare e cardiopolmonare**

**Valutazione del danno polmonare invalidante**

**Diagnosi di asma da sforzo\***

\*: non è oggetto di queste linee-guida.

**Malattie polmonari interstiziali (MIP)**

In questa patologia il TCP è indicato per la diagnosi precoce della compromissione funzionale, per la quantificazione del danno e per il monitoraggio della terapia. Rispetto alla BPCO, l'indagine ergometrica è meglio correlata con l'entità e la tipologia delle anomalie strutturali parenchimali e vascolari<sup>27</sup>. Il test evidenzia caratteristiche desaturazioni ossiemoglobiniche ed un incremento della risposta ventilatoria all'esercizio con bassi volumi correnti ed alte frequenze respiratorie. Da tale omogeneità di comportamento si discosta la sarcoidosi che presenta una maggiore variabilità di risposta funzionale<sup>28</sup>. Alcuni dati suggeriscono anche un valore prognostico del TCP nelle interstiziopatie<sup>3</sup>.

**Fibrosi cistica**

Il TCP correla con altri indici di gravità della malattia e rappresenta pertanto un buon indice prognostico<sup>29</sup>. I profili funzionali di adattamento allo sforzo sono molto simili a quelli della BPCO sia nei giovani che nei pazienti che raggiungono l'età adulta<sup>30</sup>.

**Malattia vascolare polmonare (MVP)**

Questa condizione patologica può rappresentare al tempo stesso, a secondo della sua gravità, una indicazione o una controindicazione all'esecuzione del

test. Esiste un rischio di mortalità in pazienti con storia di aritmie, sincopi o insufficienza cardiaca manifesta, che controindica in maniera assoluta il TCP. D'altra parte in condizioni cliniche quali l'ipertensione polmonare primitiva o secondaria a patologie respiratorie, il TCP è utile nel valutare il ruolo della componente vascolare nella limitazione allo sforzo, e l'efficacia della terapia antiipertensiva. Pertanto l'indicazione al TCP in queste patologie va considerato caso per caso.

**Valutazione preoperatoria**

Il TCP trova indicazione anche nella valutazione del rischio preoperatorio, specifico per la funzione respiratoria, in previsione di interventi toracici o relativi ad altri distretti prossimi al diaframma<sup>31</sup>. Infatti, soprattutto nella valutazione di pazienti ad alto rischio di complicanze postoperatorie e di mortalità da sottoporre ad intervento chirurgico di resezione parenchimale polmonare per neoplasia polmonare, i valori spirometrici<sup>32 33</sup>, i reperti scintigrafici<sup>34 35</sup> e l'efficienza degli scambi gassosi ( $D_tCO$ )<sup>36</sup> da soli non si sono dimostrati in grado di predire la mortalità e la morbilità post-operatoria. La funzione cardiopolmonare durante esercizio è di notevole supporto alle indagini sopraindicate nell'ambito dello screening preoperatorio<sup>37-40</sup>. Infatti, un consumo di ossigeno

massimo ( $V'O_{2,max}$ ) o di picco ( $V'O_{2,peak}$ )  $> 20$  mL/Kg/min<sup>7 10 12</sup> o  $> 75\%$  del predetto<sup>40-42</sup> viene considerato il limite di sicurezza per una pneumonectomia. Valori di  $V'O_2$  tra 10 e 20 mL/Kg/min paiono individuare una “zona grigia”, nella quale risulta incerta la predizione delle complicanze. Per questo alcuni autori, nei pazienti con  $V'O_{2,max} < 75\%$  del predetto o  $< 20$  mL/Kg/min, hanno considerato i valori di soglia anaerobica, sia valutata con lattati sierici<sup>43</sup> sia come LT<sup>44</sup>, considerando accettabili per l'intervento valori di  $LT \geq 13$  mL/Kg/min di  $V'O_2$ .

Altri autori hanno proposto algoritmi decisionali che comprendono l'analisi per passi successivi di diversi parametri. Per esempio Richter Larsen et al.<sup>45</sup> hanno proposto un algoritmo che utilizza lo studio spirometrico, l'analisi della perfusione regionale e il test da sforzo cardiopolmonare (TCP) nella valutazione preoperatoria per la exeresi polmonare, considerando operabili i pazienti con VEMS e  $D_LCO > 60\%$  del predetto. Se questi parametri sono  $< 60\%$  predetto viene eseguita una scintigrafia perfusoria per calcolare i valori di VEMS postoperatori previsti (VEMSppo) in base all'estensione della exeresi. Nei pazienti con VEMSppo  $< 800$  mL o  $< 40\%$  del predetto viene eseguito il TCP: c'è un elevato rischio di morte se il  $V'O_{2,max}$  è inferiore al 50% del predetto ed un elevato rischio di complicanze cardiopolmonari se il carico massimale raggiunto è  $< 70$  Watt.

Più recentemente Bolliger et al. hanno proposto un algoritmo che fa precedere il test da sforzo cardiopolmonare agli studi scintigrafici<sup>41 46</sup> ottenendo una significativa riduzione della morbilità postoperatoria senza tuttavia incrementare significativamente il numero di pazienti esclusi dalla chirurgia. Quest'ultimo tipo di approccio pare assai raccomandabile, in quanto permette, in molti casi, di raggiungere una definizione dei rischi preoperatori relativi alla funzione cardiorespiratoria, senza richiedere l'impiego di test quali gli studi scintigrafici, ancora non disponibili in molti centri.

### Programmi di riabilitazione

Esistono numerose evidenze circa i risultati positivi dell'allenamento allo sforzo, in pazienti BPCO, anche gravemente compromessi<sup>47</sup>, in termini di incremento della tolleranza all'esercizio<sup>48</sup>, riduzione delle richieste ventilatorie<sup>49</sup> e di una più rapida cinetica dell' $O_2$ <sup>50</sup>. Il TCP rappresenta, pertanto, una indagine obbligatoria preliminare a qualunque programma di allenamento allo sforzo. A tutt'oggi, però, non esiste univoco accordo sui parametri ergometrici da utilizzare per la prescrizione dell'esercizio, sui protocolli da seguire e sui criteri di valutazione dei risultati<sup>51</sup>. Una volta che il paziente si trovi in condizioni di stabilità clinica con una adeguata terapia farmacologica, una valutazione iniziale ottimale dovrebbe comprendere un esame spirometrico ed emogasanalitico, un

elettrocardiogramma, una radiografia del torace ed un test valutativo preliminare di tolleranza all'esercizio fisico. Quest'ultimo può essere indifferentemente effettuato sia con il cicloergometro che con il treadmill, in relazione alla attitudine del paziente. Al termine del trattamento andrà eseguito un test valutativo finale allo scopo di evidenziare i benefici ottenuti. In ogni caso è importante che sia i test valutativi sia l'allenamento all'esercizio vengano eseguiti con la stessa modalità, in modo che l'efficacia del trattamento possa essere più facilmente messa in evidenza. Il test dovrebbe essere condotto fino alla massima tolleranza da parte del soggetto (limitato dai sintomi) o, se possibile, fino ad una frequenza cardiaca  $> 85\%$  del massimo predetto. L'esercizio fisico incrementale, sebbene spesso limitato dai sintomi in pazienti con malattie respiratorie croniche, è riproducibile<sup>52-54</sup> e sensibile ai miglioramenti clinici.

Importante, anche se assolutamente non routinario, il prelievo periodico di campioni di sangue arterioso per la determinazione della tensione arteriosa in ossigeno ed anidride carbonica, del pH e dei lattati. I programmi di allenamento allo sforzo attualmente impiegati in riabilitazione sono finalizzati al miglioramento della capacità aerobica muscolare, con riduzione della formazione di acido lattico e di  $CO_2$  e conseguente riduzione della richiesta ventilatoria durante esercizio.

Un altro parametro importante ai fini della valutazione del risultato della riabilitazione, è l'indice di dispnea, il cui miglioramento può dipendere sia da una riduzione delle richieste ventilatorie, sia da un effetto di desensibilizzazione<sup>55</sup>. Si dovrebbero usare scale continue (ad es. scala analogica visiva o VAS) o categoriche (ad es. scala di Borg), che sono riproducibili seppure con grande variabilità tra soggetti<sup>56 57</sup>. Pazienti con grave alterazione della funzione respiratoria possono essere incapaci di sostenere anche il più lieve livello di carico (pedalata senza carico) o avere difficoltà nell'affrontare l'esercizio con il treadmill. In tali casi il *walking test* di 6 minuti (6MWT) rappresenta un test appropriato per una valutazione di base<sup>58 59</sup>. Va ricordato che pazienti con BPCO dimostrano significativi effetti di apprendimento per tutti i test del cammino a tempo, specie quando questi sono ripetuti in intervalli temporali relativamente brevi<sup>58 60 61</sup>. Uno studio ha suggerito che l'incremento minimo clinicamente significativo nel 6MWT è di circa 54 m<sup>62</sup>. Come per altri test di performance fisica le condizioni del test devono essere standardizzate<sup>63</sup>.

### Riduzione di Volume (LVRS), Trapianto polmonare e cardiopolmonare

L'utilità del TCP nei pazienti candidati a trapianto è relativa alle diverse fasi del decorso clinico ed riguarda quattro aspetti fondamentali:



1. valutazione del grado di compromissione funzionale preoperatorio;
2. valutazione della progressione della malattia <sup>4</sup>;
3. timing dell'intervento chirurgico <sup>5</sup>;
4. guida ai programmi di riabilitazione pre- e post-operatoria <sup>64,65</sup>.

Al momento non esiste una adeguata standardizzazione delle applicazioni su indicate per il trapianto polmonare a differenza di quello cardiaco per il quale è dimostrata una stretta correlazione tra  $V'O_{2,max}$  e sopravvivenza <sup>5</sup>.

Una ulteriore indicazione al TCP riguarda i pazienti candidati alla riduzione volumetrica dell'enfisema nei quali la quantificazione della tolleranza allo sforzo è necessaria per porre l'indicazione all'intervento e per valutarne i risultati <sup>66,67</sup>.

La riduzione del volume polmonare (LVRS) nello stadio avanzato dell'enfisema potrebbe introdurre una nuova alternativa chirurgica al trapianto polmonare, utilizzando un approccio chirurgico già proposto e abbandonato negli anni '50 <sup>68</sup>. Vi è tuttavia ancora discussione sui criteri di selezione dei pazienti per la LVRS e sull'opzione trapianto polmonare o LVRS. Al presente i due criteri maggiormente accettati per l'indicazione al trapianto sono l'età < 60 anni e la presenza di un enfisema omogeneo <sup>69</sup>.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud AP. *Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications.* Chest 1995;108:341-348.
- <sup>2</sup> Wyser C, Stulz P, Soler M, Tamm M, Muller-Brand J, Habicht J, et al. *Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates.* Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1450-1456.
- <sup>3</sup> Agustí AG, Roca J, Rodríguez-Roisin R, Gea J, Xaubert A, Wagner PD. *Mechanism of gas exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis.* Am Rev Respir Dis 1991;143:219-225.
- <sup>4</sup> Marshall SE, Kramer MR, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. *Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation.* Chest 1990;98:1488-1494.
- <sup>5</sup> Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, Mancini D, Levine TB, et al. *24<sup>th</sup> Bethesda Conference: Cardiac Transplantation. Task force 3: Recipients guidelines/prioritization.* J Am Coll Cardiol 1993;22:21-31.
- <sup>6</sup> Weber KT, JS Janicki. *Cardiopulmonary exercise testing for the evaluation of chronic cardiac failure.* Am J Cardiol 1985;55:22A-31A.

La valutazione durante esercizio dei pazienti da sottoporre a LVRS o trapianto polmonare si avvale principalmente del 6MWT: questo risulta infatti di facile esecuzione e realizzabile anche in pazienti, come questi, estremamente compromessi. Il test consente di avere informazioni attendibili e discretamente riproducibili (distanza percorsa, monitoraggio durante il test di saturazione arteriosa (SaO<sub>2</sub>) e FC. Uno studio recente ha evidenziato un significato predittivo negativo relativamente al successo della LVRS nei pazienti che percorrevano una distanza < 200 metri durante 6MWT <sup>70</sup>. È stato inoltre dimostrato come in pazienti candidati al trapianto, la distanza raggiunta durante 6MWT rappresentasse un fattore altamente predittivo nei confronti del massimo consumo di ossigeno ( $V'O_{2,max}$ ) <sup>71</sup>.

Il TCP nella valutazione pre-operatoria per LVRS o Trapianto, a tutt'oggi non ha chiarito il suo ruolo nel monitoraggio della progressione della malattia, nell'individuare il tempo dell'intervento, né nella selezione della procedura chirurgica ottimale. Viceversa potrebbe rappresentare una guida fondamentale nella fase riabilitativa pre-operatoria, individuando il carico di lavoro ottimale e conseguentemente i tempi ed i modi di un programma di ricondizionamento allo sforzo.

- <sup>7</sup> ATS Statement. *Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders.* Am Rev Respir Dis 1986;133:1205-1209.
- <sup>8</sup> Sue DY. *Exercise testing in the evaluation of impairment and disability.* Clin Chest Med 1994;15:369-387.
- <sup>9</sup> Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. *Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation.* Am Rev Respir Dis 1992;146:935-940.
- <sup>10</sup> Palange P, Wagner PD. *"The skeletal muscle in chronic respiratory diseases", summary of the ERS Research Seminar in Rome, Italy, February 11-12 1999.* Eur Respir J 2000;15:807-815.
- <sup>11</sup> Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, Haida M, Ohta Y, Yamabashi H. *<sup>31</sup>P-NMR study of skeletal muscle metabolism in patients with chronic respiratory impairment.* Am Rev Respir Dis 1992;146:1019-1024.
- <sup>12</sup> Pajen JF, Wuyam B, Levy P, Reutenauer H, Stieglitz P, Paramelle B, et al. *Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia.* Am Rev Respir Dis 1993;147:592-598.
- <sup>13</sup> Maltais F, Simard A, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. *Oxidative capacity of skeletal muscle and lactic acid kine-*

- tics during exercise in normal subjects and in patients with COPD.  
Am J Respir Crit Care Med 1996;153:288-293.
- <sup>14</sup> Nery LE, Wasserman K, Andrews JD, Huntsman DJ, Hansen JE, Whipp BJ.  
*Ventilatory and gas exchange kinetics during exercise in chronic airways obstruction.*  
J Appl Physiol 1982;53:1594-1602.
- <sup>15</sup> Palange P, Galassetti P, Mannix ET, Farber MO, Manfredi F, Serra P, et al.  
*Oxygen effect on O<sub>2</sub> deficit and VO<sub>2</sub> kinetics during exercise in obstructive pulmonary disease.*  
J Appl Physiol 1995;78:2228-2234.
- <sup>16</sup> Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R.  
*Principles of exercise testing and interpretation.*  
Philadelphia: Lea & Febiger 1994.
- <sup>17</sup> Belman MJ.  
*Exercise in chronic obstructive pulmonary disease.*  
In: Ryan AJ, Allman FLJ, eds. *Sports Medicine.* New York: Academic press 1989, pp. 647-669.
- <sup>18</sup> Whipp BJ.  
*Dynamics of pulmonary gas exchange.*  
Circulation 1987;76(Suppl.VI):18-28.
- <sup>19</sup> Dantzker DR, D'Alonzo GE.  
*The effect of exercise on pulmonary gas exchange in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease.*  
Am Rev Respir Dis 1986;134:1135-1139.
- <sup>20</sup> Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ.  
*A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange.*  
J Appl Physiol 1986;60:2020-2027.
- <sup>21</sup> Palange P, Forte S, Felli A, Galassetti P, Serra P, Carlone S.  
*Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD.*  
Chest 1995;107:1206-1212.
- <sup>22</sup> Gallagher CG.  
*Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease.*  
Clin Chest Med 1994;15:305-326.
- <sup>23</sup> Palange P, Forte S, Onorati P, Manfredi F, Serra P, Carlone S.  
*Ventilatory and metabolic adaptation to walking and cycling in patients with COPD.*  
J Appl Physiol 2000;88:1715-1720.
- <sup>24</sup> Jones NL.  
*Clinical Exercise Testing.*  
Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1988.
- <sup>25</sup> O'Donnell DE.  
*Breathlessness in patients with chronic airflow limitation.*  
Chest 1994;106:904-912.
- <sup>26</sup> Folgering H, Palange P, Anderson S.  
*Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications and protocols.*  
In: Roca J, Whipp BJ, eds. *Clinical exercise testing.* ERS Monograph 1997;6:51-71.
- <sup>27</sup> Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Crystal RG.  
*Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis.*  
J Clin Invest 1979;63:665-676.
- <sup>28</sup> Matthews JI, Hooper RG.  
*Exercise testing in pulmonary sarcoidosis.*  
Chest 1983;83:75-81.
- <sup>29</sup> Rhodes J, Barst RJ, Garofano NP, Thoele DG, Gersony WM.  
*Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension.*  
J Am Coll Cardiol 1991;18:1738-1744.
- <sup>30</sup> Godfrey S, Mearns M.  
*Pulmonary function and response to exercise in cystic fibrosis.*  
Arch Dis Child 1971;46:144-151.
- <sup>31</sup> Older P, Smith R, Courtney P, Hone R.  
*Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise test.*  
Chest 1993;104:701-704.
- <sup>32</sup> Gass GD, Olsen GN.  
*Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality.*  
Chest 1986;89:127-135.
- <sup>33</sup> Markos S, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove ET, et al.  
*Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection.*  
Am Rev Respir Dis 1989;139:902-910.
- <sup>34</sup> Corris PA, Ellis DA, Gibson GJ.  
*Use of radionuclide scanning in the operative estimation of pulmonary function after pneumonectomy.*  
Thorax 1987;42:285-291.
- <sup>35</sup> Olsen GN, Weiman DS, Bolton JWR, Gass GD, McLain WC, Schoonover GA, et al.  
*Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation for tolerance of lung resection.*  
Chest 1989;95:267-273.
- <sup>36</sup> Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, et al.  
*Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection.*  
J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96:894-900.
- <sup>37</sup> Becharard D, Wetstein L.  
*Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection.*  
Ann Thorac Surg 1987;44:344-349.
- <sup>38</sup> Epstein SK, Faling LJ, Daly BT, Celli BR.  
*Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs multifactorial cardiopulmonary risk index.*  
Chest 1993;104:694-700.
- <sup>39</sup> Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, Putnam JB, Ali MK, Roth JA.  
*Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection.*  
Chest 1992;101:356-361.
- <sup>40</sup> Bolliger CT, Jordan P, Soler M, Stultz P, Gradel E, Skarvan K, et al.  
*Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates.*  
Am J Crit Care Med 1995;151:1472-1480.
- <sup>41</sup> Bolliger CT, Perruchoud AP.  
*Functional evaluation of the lung resection candidate.*  
Eur Respir J 1998;11:198-212.
- <sup>42</sup> Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud AP.  
*Lung scanning and exercise testing for the prediction of po-*

- stoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications.*  
Chest 1995;108:341-348.
- <sup>43</sup> Nagakawa K, Nakahara K, Miyoshi S, Kawashima Y. *Oxygen transport during incremental exercise load as a predictor of operative risk in lung cancer patients.*  
Chest 1992;101:1369-1375.
- <sup>44</sup> Torchio R, Gulotta C, Parvis M, Pozzi R, Giardino R, Borasio P, et al. *Gas exchange threshold as a predictor of severe postoperative complications after lung resection in mild to moderate COPD.*  
Monaldi Arch Chest Dis 1998;53:127-133.
- <sup>45</sup> Richter Larsen K, Svendsen UG, Milman N, Brenoe J, Petersen BN. *Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma.*  
Eur Resp J 1997;10:1559-1565.
- <sup>46</sup> Wyser C, Stultz P, Soler M, Tamm M, Muller-Brand J, Habicht J, et al. *Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates.*  
Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1450-1456.
- <sup>47</sup> Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. *Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease.*  
Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1541-1551.
- <sup>48</sup> Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. *Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease.*  
Ann Intern Med 1995;122:823-832.
- <sup>49</sup> Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. *Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease.*  
Am Rev Respir Dis 1991;143:9-18.
- <sup>50</sup> Griffiths T, Gregory SE, Ward SA, Saunders KB, Whipp BJ. *Effect of domiciliary exercise training on ventilatory and gas exchange kinetics in patients with severe COPD.*  
Eur Respir J 1995;8:502s.
- <sup>51</sup> ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise. European Respiratory Society. *Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies.*  
Eur Respir J 1997;10:2662-2689.
- <sup>52</sup> Nosedá A, Carpioux JP, Prigogine T, Schmerber J. *Lung function, maximum and submaximum exercise testing in COPD patients: reproducibility over a long interval.*  
Lung 1989;167:247-257.
- <sup>53</sup> Brown SE, Fischer CE, Stansbury DW, Light RW. *Reproducibility of  $VO_{2max}$  in patients with chronic air-flow obstruction.*  
Am Rev Respir Dis 1985;131:435-438.
- <sup>54</sup> Cox NJ, Hendriks JC, Binkhorst RA, Folgering HT, van Herwaarden CL. *Reproducibility of incremental maximal cycle ergometer tests in patients with mild to moderate obstructive lung disease.*  
Lung 1989;167:129-133.
- <sup>55</sup> Agle DP, Baum GL, Chester EH, Wendt M. *Multidiscipline treatment of chronic pulmonary insufficiency. I. Psychological aspects of rehabilitation.*  
Psychosom Med 1973; 35:41-49.
- <sup>56</sup> Adams L, Chronos N, Lane R, Guz A. *The measurement of breathlessness induced in normal subjects: validity of 2 scaling techniques.*  
Clin Sci 1985;69:7-16.
- <sup>57</sup> Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. *Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airway disease.*  
Am Rev Respir Dis 1987;135:1229-1233.
- <sup>58</sup> Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. *Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease.*  
Br Med J 1982;284:1607-1608.
- <sup>59</sup> Steele B. *Timed walking tests of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness.*  
J Cardiopulm Rehabil 1996;16:25-33.
- <sup>60</sup> Larson JL, Covey MK, Vitalo CA, Alex CG, Patel M, Kim MJ. *Reliability and validity of the 12-minute distance walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease.*  
Nurs Res 1996;45:203-210.
- <sup>61</sup> Knox AJ, Morrison JFJ, Muers MF. *Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease.*  
Thorax 1988;43:388-392.
- <sup>62</sup> Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. *Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients.*  
Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1278-1282.
- <sup>63</sup> Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, et al. *Effect of encouragement on walking test performance.*  
Thorax 1984;39:818-822.
- <sup>64</sup> Ambrosino N, Bruschi C, Callegari G, Baiocchi S, Felicetti G, Fracchia C, et al. *Time-course of exercise capacity, skeletal and respiratory muscle performance after heart-lung transplantation.*  
Eur Respir J 1997;9:1508-1514.
- <sup>65</sup> Craven JL, Bright J, Dear CL. *Psychiatric, psychosocial, and rehabilitative aspects of lung transplantation.*  
Clin Chest Med 1990;11:247-257.
- <sup>66</sup> Nickoladze GD. *Functional results of surgery for bullous emphysema.*  
Chest 1992;101:119-122.
- <sup>67</sup> Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. *Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease.*  
J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:106-116.
- <sup>68</sup> Bruntigan O, Mueller E. *Surgical treatment of pulmonary emphysema.*  
Ann Surg 1957;23:789-804.
- <sup>69</sup> Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Daily OP.

*The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirteenth official report 1996.*  
J Heart Lung Transplant 1996;15:655-674.

- <sup>70</sup> Szekely LA, Oelberg DA, Wright C, Johnson DC, Wain J, Trotman-Dickenson B, et al.  
*Preoperative predictors of operative morbidity and mortality in copd patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery.*  
Chest 1997;111:550-558.

- <sup>71</sup> Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L.  
*The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease.*  
Chest 1995;108:452-459.