

ARGOMENTI DI FISIOPATOLOGIA RESPIRATORIA
TOPICS IN RESPIRATORY PATHOPHYSIOLOGY

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

Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of respiratory diseases and in rehabilitation. Part II

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

Il test da sforzo cardiopolmonare (TCP): modalità di esecuzione e protocolli di esercizio

Al fine di una valutazione clinica vengono utilizzati due tipi di protocolli: i test massimali di tipo incrementale, vale a dire con carichi di lavoro progressivamente crescenti, che sono indicati per la valutazione della massima tolleranza allo sforzo e delle eventuali cause "centrali" limitanti (es., cardiopatie, malattie polmonari), ed i test a carico di lavoro costante che, tra le diverse indicazioni (vedi oltre), permettono di mettere in risalto il contributo di eventuali limitazioni "periferiche" alla ridotta capacità all'esercizio (es. miopatie, malattie vascolari periferiche).

Preparazione del paziente e modalità di esecuzione del TCP

Prima del TCP, debbono essere raccolti i dati del paziente relativi all'anamnesi, all'esame obiettivo, ai test di funzionalità respiratoria e cardiovascolare ottenuti a riposo, nonché il suo consenso informato all'esecuzione del test. Prima del test: il paziente deve assumere tutti i medicinali previsti dalla sua terapia, inclusi i broncodilatatori per via inalatoria (nei pazienti con iperreattività bronchiale la massima broncodilatazione deve essere ottenuta prima del test); nelle 2 ore precedenti il test, non deve mangiare, fumare e bere caffè; il paziente dovrà ovviamente presentarsi all'esame indossando una tuta da ginnastica (o comunque un abbigliamento idoneo per l'esercizio). Al suo arrivo in laboratorio devono essere misurati il peso, l'altezza, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. Nei pazienti più gravi, per verificare la condizione di stabilità clinica, dovrebbero essere eseguite una nuova misurazione del VEMS e dei gas arteriosi.

Prima dell'inizio del test, il paziente deve essere istruito sulle modalità dell'esercizio e sulle possibili

complicanze. Nel caso venga utilizzato il cicloergometro, il paziente dovrà mantenere una frequenza di pedalata di 50-60 rivoluzioni al minuto. Qualora l'esercizio venga eseguito su *treadmill* sarà necessaria una breve sessione "di prova", in cui il paziente possa prendere "confidenza" con lo strumento prima del test. Verranno quindi applicati gli elettrodi per la monitoraggio della frequenza cardiaca (FC) e dell'ECG; la pressione arteriosa verrà misurata ad ogni nuovo carico di lavoro. Immediatamente prima dell'inizio del test il paziente verrà istruito a segnalare qualsiasi fastidio o dolore a carico del torace e/o delle gambe indicando inoltre la sede di detta sintomatologia (torace, gambe). Infine verrà posizionata la maschera o il boccaglio per la misurazione della ventilazione e dei gas espirati.

Alla fine di ogni carico di lavoro e prima di applicare il carico successivo, bisognerà chiedere al paziente della eventuale comparsa di disturbi o di dolori a carico del torace e/o della gambe.

Durante la fase di recupero, è consigliabile, per favorire una più veloce rimozione del lattato prodotto con lo sforzo, far continuare a pedalare il paziente in assenza di carico per almeno 2 minuti. Alla fine del test, dopo la rimozione della maschera, così come, se ritenuto utile, ai diversi carichi di lavoro, verrà chiesto al paziente di quantizzare l'intensità della dispnea e/o della fatica muscolare provata al culmine dello sforzo utilizzando una scala visuale come la scala di Borg¹. Se da una analisi preliminare dei dati dovesse risultare evidente la precoce interruzione del test per scarso impegno del paziente, il TCP potrà essere ripetuto a distanza di un'ora.

Protocolli

Esercizi al cicloergometro ed al *treadmill* sono i più usati, in quanto capaci di indurre un notevole stress ventilatorio e cardiovascolare. Tuttavia, il cicloergometro è riconosciuto come l'ergometro di scelta per il

TCP² poiché consente di quantificare più facilmente, rispetto al *treadmill*, il carico di lavoro esterno utilizzato (vedi Appendice 1). Ciò diventa cruciale per il calcolo dell'efficienza del lavoro effettuato o per la misurazione del costo in ossigeno del lavoro ($\Delta V'O_2/\Delta \text{Watt}$); inoltre, il lavoro eseguito deve essere esattamente quantificabile al fine di poter paragonare i risultati ottenuti con valori di riferimento^{3,4} o con test effettuati dallo stesso paziente in momenti successivi. I protocolli di lavoro che meglio si prestano per una valutazione clinica sono quelli capaci di coinvolgere i sistemi cardiovascolare e respiratorio in modo controllato. Come già ricordato, due sono i tipi di protocolli di lavoro più indicati al fine di una valutazione clinica: a) test massimali di tipo incrementale, per la valutazione della massima tolleranza allo sforzo e delle eventuali cause limitanti; b) test a carico di lavoro costante, per la misurazione delle curve di cinetica della ventilazione al minuto (V'_E), del volume di O₂ assorbito dai polmoni al minuto ($V'O_2$) e del volume di CO₂ eliminato dai polmoni al minuto ($V'CO_2$). Il test a carico di lavoro costante appare inoltre più indicato nello studio funzionale di pazienti con grave compromissione dell'apparato cardiaco e respiratorio.

Test massimale incrementale

Questo test è largamente impiegato per la valutazione della massima tolleranza all'esercizio in soggetti normali ed in quelli con patologie cardio-polmonari⁵⁻⁹ ed è raccomandato dall'*European Respiratory Society* (ERS) per la valutazione di pazienti con limitazione all'esercizio di natura circolatoria e/o ventilatoria. Il test viene per lo più eseguito al cicloergometro, sebbene in origine Balke et al. utilizzarono il *treadmill*¹⁰. Pressione arteriosa, ECG, ventilazione e gas espirati vengono monitorizzati durante l'esercizio e nella fase di recupero; i valori al picco dell'esercizio e l'andamento dei diversi parametri durante lo sforzo vengono misurati e successivamente confrontati con valori di riferimento^{6,7}. Dopo alcuni minuti di riposo e 2-3 minuti di pedalata in assenza di carico, il carico di lavoro viene aumentato ogni minuto fino a raggiungere la massima tollerabilità dell'individuo (incapacità di mantenere la frequenza di pedalata di 50-60 rpm); 2-6 minuti di recupero concludono il test. La durata ottimale del test è di 10-12 minuti; a tal fine la scelta dell'incremento del carico di lavoro deve essere fatta suddividendo il carico di lavoro massimale previsto in 10-12 gradini. Nei soggetti normali gli incrementi, compresi tra 20 e 40 Watt, vengono di solito scelti sulla base dell'età ed il grado di allenamento del paziente in esame; nei soggetti con dispnea da sforzo vengono preferiti incrementi di 5-15 Watt. Nei pazienti con malattie respiratorie croniche il valore di VEMS può essere utilizzato come guida: VEMS < 75% pred = 15 Watt; VEMS < 50% pred = 10 Watt; VEMS < 35% pred = 5 Watt. Jones et al.⁷ hanno a lungo usato il te-

st con incrementi di 16 Watt/minuto (8 Watt nei pazienti più gravi). Wasserman et al.⁶, usando un cicloergometro controllato da un computer, hanno introdotto ed utilizzato largamente un protocollo con incremento di lavoro continuo (*ramp*). I principali vantaggi del protocollo incrementale e di quello *ramp* sono rappresentati dalla possibilità di: 1) ottenere numerose informazioni in un breve arco di tempo con maggiore collaborazione da parte del paziente; 2) ottenere una risposta di tipo *non steady-state* con misurazione più precisa della crescita di alcune variabili in funzione del carico di lavoro o di un'altra variabile (es. $V'O_2/\text{carico di lavoro}$, $V'O_2/FC$).

Test a carico di lavoro costante

In ricerca questo test è stato impiegato per misurare la cinetica della ventilazione e dei gas espirati nei soggetti normali^{11,12} e nei pazienti con malattie cardiovascolari¹³ e polmonari^{14,15}. Nella pratica clinica questi protocolli vengono utilizzati per lo studio di pazienti con grave limitazione all'esercizio¹⁶. La capacità di raggiungere, o il mancato raggiungimento della condizione di *steady-state* da parte delle variabili cardiovascolari e/o ventilatorie in esame può essere utilizzato come criterio di valutazione della capacità dell'individuo di sostenere con maggiore o minore facilità un dato carico lavoro. Altre valide indicazioni al protocollo a carico di lavoro costante sono: la valutazione dell'efficienza del lavoro e dell'utilizzazione dei substrati energetici, della capacità aerobica della componente muscolare periferica, degli indici di meccanica respiratoria e delle alterazioni della distribuzione del rapporto ventilazione/perfusione (V'_A/Q'), misurazione e conferma del raggiungimento della soglia del lattato, valutazione e guida alla prescrizione di protocolli di esercizio in riabilitazione. Inoltre, nella pratica clinica, questi protocolli possono essere utilizzati per lo studio dei pazienti con grave limitazione all'esercizio.

La durata dell'esercizio è di solito di 6 minuti; questa può essere prolungata a 8-10 minuti nei pazienti con malattie respiratorie croniche e con risposta ventilatoria rallentata. La scelta del carico di lavoro influenza notevolmente il pattern di risposta ventilatoria e dei gas espirati. Per carichi di lavoro di intensità moderata, ovvero in assenza di un aumento significativo del lattato arterioso, si assiste al raggiungimento di una condizione di *steady-state* delle variabili cardiovascolari e ventilatorie dopo alcuni minuti dall'inizio dell'esercizio; carichi di lavoro di questa intensità sono facilmente tollerati dal paziente e possono essere sostenuti per un periodo prolungato. Per carichi di lavoro di elevata intensità, ovvero in presenza di un significativo aumento del lattato arterioso, si assiste ad un incremento continuo delle variabili prese in esame; tali carichi di lavoro possono essere sostenuti per brevi periodi di tempo.

Test del cammino

Il grado di tolleranza all'esercizio può essere valutato anche utilizzando il *walking test* in cui il soggetto è incoraggiato a coprire la maggiore distanza possibile in un periodo prefissato, in genere di 6 minuti (6MWT). La distanza in metri viene usata come indice del grado di capacità lavorativa^{17 18}. I risultati di questi test sono, tuttavia, largamente dipendenti dalla motivazione del paziente e la loro riproducibilità è assai modesta; inoltre la distanza mal si correla con gli indici di funzionalità respiratoria e con quelli ottenibili con il TCP. Per tale motivo sono stati ideati test del cammino con maggiore ripetibilità e riproducibilità; tra questi il più conosciuto è lo *shuttle test*¹⁹, un test del cammino di tipo massimale incrementale che è stato impiegato per la valutazione di pazienti con malattie respiratorie e cardiovascolari. Questo test si differenzia dal 6MWT principalmente per il fatto che la cadenza del passo è guidata. Il paziente cammina lungo un percorso, delimitato da due coni, della lunghezza di 10 metri e la velocità alla quale il paziente cammina è controllata con l'ausilio di un segnale acustico registrato. La velocità viene aumentata ogni minuto con piccoli incrementi (0,1-0,2 mt/sec). Le informazioni ottenibili con lo *shuttle test* sembrano essere migliori rispetto ad altri test, specie se si ha la possibilità di ottenere misurazioni della ventilazione e dello scambio dei gas polmonari²⁰.

Controindicazioni al test da sforzo cardiopolmonare

L'esecuzione del TCP è gravata da un rischio molto basso, che nelle diverse casistiche oscilla tra 0 e 5 decessi ogni 100.000 test eseguiti. Questo rischio è legato sempre a patologie cardiache, spesso misconosciute, quali le aritmie maligne, o recenti ischemie miocardiche. Tale livello di rischio, per quanto limitato, impone alcune precauzioni nella esecuzione dell'esame e, soprattutto, l'accertamento dell'esistenza di eventuali controindicazioni assolute o relative (Tab. 1); le prime, ovviamente escludono l'accesso del paziente a questo tipo di valutazione e le seconde obbligano ad una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio del test.

Il test deve essere comunque interrotto alla comparsa dei seguenti segni e sintomi:

- Dolore toracico acuto
- Pallore improvviso
- Perdita del coordinamento
- Segni di confusione mentale
- Intensa dispnea
- Depressione del segmento S-T > 0,1 mV
- Inversione dell'onda T
- Tachicardia ventricolare
- Caduta della pressione sistolica al di sotto dei valori a riposo, o di almeno 20 mmHg rispetto al più alto valore registrato durante l'esercizio.

La comparsa di extrasistolia polifocale o di significa-

Tab. 1. Controindicazioni assolute e relative al test da sforzo cardiopolmonare. *Cardiopulmonary exercise testing: absolute and relative contraindications.*

Assolute

- Recente infarto del miocardio (3-5 giorni)
- Angina instabile
- Aritmia non controllata e sintomatica
- Endocardite in fase attiva
- Miocardite o pericardite acuta
- Severa e sintomatica stenosi aortica
- Insufficienza cardiaca non compensata
- Embolia o infarto polmonare in fase acuta
- Affezioni acute in atto che possano interferire con la esecuzione del test o esserne aggravate (infezioni, insufficienza renale, tireotossicosi)

Relative

- Stenosi della arteria coronarica sinistra o suo equivalente
- Moderata stenosi valvolare cardiaca
- Alterazioni elettrolitiche
- Ipertensione arteriosa severa non controllata
- Ipertensione polmonare significativa
- Tachiaritmie e bradiaritmie
- Cardiomiopatia ipertrofica
- Compromissione mentale tale da non consentire la cooperazione del paziente
- Blocco atrio-ventricolare di grado elevato
- Trombosi degli arti inferiori

tiva ipertensione (sistolica > 250 e diastolica > 130 mmHg) sono da considerare segnali di allarme nel corso del test ²¹.

Principi di interpretazione

Secondo le linee guida dell'European Respiratory Society ^{2,22}, l'interpretazione di un test massimale incrementale, attualmente indicato quale test di riferimento per scopi clinici, presenta due momenti fondamentali.

Il primo è costituito dal confronto dei dati ottenuti al picco dell'esercizio ed al momento del raggiungimento della soglia di accumulo dei lattati (LT) (Tabb. 2 e 3) con i valori di riferimento; va tuttavia segnalato che sono relativamente scarsi i valori di normalità riportati in letteratura ^{24,25}. In particolare, il mancato raggiungimento del $V'O_2$ predetto al picco ed in corrispondenza dell'LT (normalizzati per sesso, età e superficie corporea) e l'entità della riduzione osservata permettono di identificare e quantificare l'intolleranza allo sforzo.

Nella maggior parte dei pazienti con malattie respiratorie, al culmine dello sforzo, si osserva una riduzione

del valore di picco di consumo di ossigeno ($V'O_{2,peak}$) rispetto ai valori teorici; nei pazienti con malattia vascolare polmonare (MVP) tale riduzione può risultare assai marcata nonostante la normalità del test di funzionalità respiratoria a riposo (se si eccettua l'alcalosi respiratoria spesso presente all'emogasanalisi). La comparsa precoce dell'LT durante lo sforzo può essere osservata in molti pazienti, sia per il decondizionamento muscolare sia per un cattivo stato di nutrizione; nella MVP, più grave è il grado di ipertensione polmonare più precoce è la comparsa dell'LT.

Al culmine dello sforzo la riserva respiratoria il più delle volte risulta ridotta (< 10-20%) nei pazienti con BPCO e con malattia interstiziale del polmone (MIP) nella MVP; è invece caratteristicamente normale (> 30%). Al culmine dello sforzo la FR è particolarmente elevata nei soggetti con MIP (può superare i 50 atti minuto), a testimonianza di un aumento della V'_E ottenuta più per l'incremento della frequenza che per l'incremento del volume corrente.

La frequenza cardiaca massimale è ridotta nella BPCO e soprattutto nella MIP; nella MIP la pendenza del rapporto $FC/V'O_2$ (ma non quella del polso di ossigeno su $V'O_2$) è ridotta rispetto ai soggetti normali. Invece, nei pazienti con MVP la pendenza del rap-

Tab. 2. Principali dati funzionali del TCP. *Cardiopulmonary exercise testing: main functional parameters.*

Presentazione dei dati:	medie temporali (15 sec)
Al picco dell'esercizio:	Watt, $V'O_2$, $V'CO_2$, V'_E , FR, VT, FC, polso d'ossigeno ($V'O_2/FC$), riserva ventilatoria, riserva frequenza cardiaca (FC_{peak}/FC_{max} teorica)
Alla soglia dei lattati:	$V'O_2$, FC, $V'_E/V'CO_2$
Pendenza rapporto:	$V'O_2/Watt$, $V'_E/V'CO_2$, $FC/V'O_2$
Altri:	crescita PA, alterazioni ECG, saturazione O_2 , emogasanalisi, capacità inspiratoria, intensità della dispnea e della fatica muscolare periferica

Tab. 3. Valori normali del TCP massimale incrementale. *Cardiopulmonary exercise testing: normal values for maximal exercise.*

Al picco dell'esercizio:	$V'O_2 > 80\%$ teorico $HR_{max} = 220 - \text{età}$ $FR < 45$ Riserva ventilatoria $[(MCV / V'_{E,peak}) / MCV] * 100 > 20\%$ V_b/V_T misurato $[(PaCO_2 - PECO_2) / PaCO_2] * 100 < 0,35$
Alla soglia dei lattati:	$V'O_2 > 35-40\%$ del $V'O_{2,max}$ teorico $V'_E/V'CO_2 < 30$
Pendenza rapporto:	$\Delta V'O_2/\Delta Watt > 8,5$ ml/min/watt $\Delta V'_E/\Delta V'CO_2 < 30$

porto $FC/V'O_2$ risulta esageratamente alta, a testimonianza della ridotta gittata sistolica e il polso di ossigeno tende a raggiungere precocemente un plateau. Nei pazienti con malattie respiratorie croniche, durante l'esercizio, è possibile osservare caratteristiche alterazioni dello scambio dei gas polmonari; in questi pazienti è assai utile associare la misurazione della PaO_2 e della $PaCO_2$ a riposo e durante esercizio (al culmine e, possibilmente, a step intermedi). Tali alterazioni possono essere sospettate utilizzando indici non invasivi come gli Equivalenti Ventilatori ($V'_E/V'CO_2$ e $V'_E/V'O_2$); tuttavia la misurazione dei gas arteriosi al culmine dell'esercizio (non nella fase di recupero!) è indispensabile per documentare cadute della PaO_2 (non rilevabili con la pulsossimetria) ed aumento della $PaCO_2$. Nei pazienti con BPCO in fase avanzata si osserva frequentemente un aumento della $PaCO_2$. Nei pazienti con MIP si osserva in genere una riduzione della PaO_2 . I pazienti con MVP mostrano caratteristicamente valori assai elevati di rapporto spazio morto fisiologico/volume corrente (VD/VT) che possono accompagnarsi a riduzioni, a volte anche marcate, della PaO_2 . A tale riguardo va ricordato che, per una corretta stima del VD/VT , è indispensabile misurare direttamente la $PaCO_2$ e non stimarla dalla $P_{ET}CO_2$.

Il secondo momento fondamentale nell'interpretazione del TCP è l'analisi, per lo più grafica, dell'andamento delle principali variabili cardiopolmonari al fine di identificare alcuni pattern di risposta caratteristici di alcune patologie cardiache e polmonari.

L'ERS consiglia, per la corretta interpretazione della risposta funzionale in corso di TCP, un'analisi basata su 8 grafici (Tab. 4, Fig. 1)²².

I primi quattro grafici sono particolarmente utili per:

- valutare la massima capacità aerobica all'esercizio ($V'O_{2peak}$) (Fig. 1, grafico a);
- identificare la soglia di accumulo dei lattati (LT) (Fig. 1, grafici a-d);

- valutare l'efficienza degli scambi gassosi polmonari (Fig. 1, grafici b-c);
- valutare il contributo del metabolismo anaerobico allo sforzo (Fig. 1, grafico d).

Identificazione dell'LT

I grafici a e b della Figura 1 sono particolarmente utili per l'identificazione dell'LT. Infatti, sia il cambio di pendenza del rapporto $V'CO_2/V'O_2$ ("metodo del V-slope", grafico a) sia la crescita del $V'_E/V'O_2$ mentre il $V'_E/V'CO_2$ è ancora stabile ("metodo degli equivalenti ventilatori", grafico b) caratterizzano l'aumento della ventilazione e della $V'CO_2$ secondari all'aumento dei lattati plasmatici e sono i metodi non invasivi più utili per l'identificazione dell'LT.

Risposta ventilatoria in corso di esercizio

I grafici f, b e h della Figura 1 sono particolarmente utili per valutare la risposta ventilatoria in corso di esercizio e, come accennato in precedenza, il grafico b fornisce inoltre informazioni sull'efficienza degli scambi gassosi. Nel grafico f della Figura 1 è rappresentata la pendenza del rapporto V'_E vs. $V'CO_2$ quale viene registrata in soggetti normali; il valore di $V'_E/V'CO_2$ all'LT (Fig. 1, grafico b) nei sani è di circa 23-25. Nei pazienti con malattie respiratorie croniche, specie nei pazienti con MVP, si possono osservare valori particolarmente elevati. Il grafico h della Figura 1 descrive la risposta ventilatoria in termini di volume e di frequenza; i pazienti con MIP incrementano la V'_E affidandosi principalmente all'aumento della FR. Nel soggetto normale il polmone diventa più efficiente in termini di scambi gassosi durante l'esercizio. Ciò avviene principalmente a causa dell'aumento del volume corrente rispetto allo spazio morto fisiologico (V_D) che rimane invariato. Ciò determina una riduzione (fino all'LT) degli equivalenti ventilatori. Nei soggetti con patologia respiratoria cronica, specie nella BPCO, a causa delle alterazioni del rap-

Tab. 4. Grafici consigliati nell'interpretazione del TCP (vedi Fig. 1). *Cardiopulmonary exercise testing: recommended plots for graphic analysis (see fig. 1).*

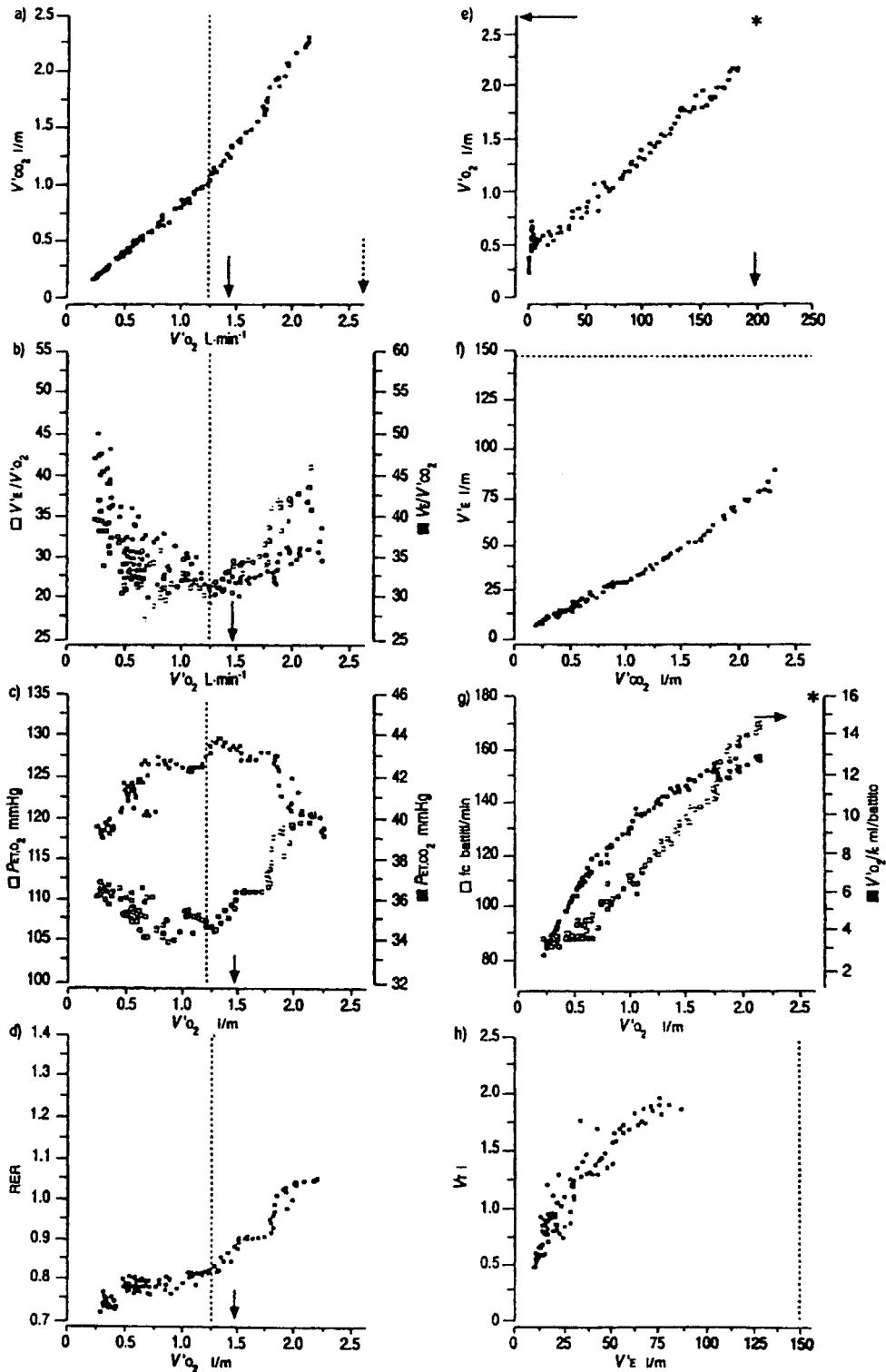
- a) $V'CO_2$ (ordinata) vs. $V'O_2$ (ascissa)
- b) $V'_E/V'O_2$ (ordinata) e $V'_E/V'CO_2$ (ordinata) vs. $V'O_2$ (ascissa)
- c) PET,O_2 (ordinata) e PET,CO_2 (ordinata) vs. $V'O_2$ (ascissa)
- d) RER (ordinata) vs. $V'O_2$ (ascissa)
- e) $V'O_2$ (ordinata) vs. Watt (ascissa)

- f) V'_E (ordinata) vs. $V'CO_2$ (ascissa)

- g) FC (ordinata) e polso d' O_2 (ordinata) vs. $V'O_2$ (ascissa)

- h) V_T (ordinata) vs. V'_E (ascissa)

Fig. 1. Test da sforzo in un soggetto di sesso maschile di 42 anni, in buona salute, sedentario. Sono riportate le presentazioni grafiche di base che vengono raccomandate per l'interpretazione del test da sforzo cardiopolmonare (vedi Tab. 4) (tratta da ²²). *Cardiopulmonary exercise testing: 42 yrs old healthy male sedentary subject. Below, the recommended graphic representation for TCP interpretation (see Tab. 4) (from ref. ²²).*



porto ventilazione/perfusione e per l'aumento del grado di ventilazione inefficace gli equivalenti ventilatori, alti a riposo, si modificano poco con l'esercizio. Come accennato in precedenza l'analisi della risposta ventilatoria dovrebbe essere sempre integrata con le misurazioni dei gas arteriosi, per verificare se l'eventuale aumento della ventilazione sia in grado o meno di mantenere una loro corretta omeostasi.

Risposta cardiovascolare durante l'esercizio

La risposta cardiocircolatoria all'esercizio viene valutata attraverso l'analisi dei grafici e, g della Figura 1. I pazienti con malattie cardiovascolari croniche mostrano tipicamente durante lo sforzo una difficoltà di adattamento della gittata cardiaca e del trasporto convettivo di ossigeno testimoniati da:

- basso $\dot{V}O_{2peak}$;
- precoce LT;
- valori ridotti di $\Delta\dot{V}O_2/\Delta Watt$ (< 8 ml/Kg/min; valori normali 9-11) (Fig. 1, grafico e);
- valori elevati della pendenza del rapporto $FC/\dot{V}O_2$ ed una ridotta crescita del polso d'ossigeno (Fig. 1, grafico g).

Nei pazienti con MVP è caratteristico osservare un quadro di risposta funzionale al TCP di tipo "misto" caratterizzato da:

- richiesta ventilatoria sproporzionata alle richieste metaboliche;
- alterata risposta cardiovascolare con precoce LT e mancata crescita del polso d'ossigeno.

Per completezza va ricordato come in passato siano stati proposti *flow charts* (diagrammi di flusso) e tabelle interpretative^{6,7,25} che possono essere interessanti sul piano didattico, ma che nella pratica clinica si sono dimostrate scarsamente utili.

Il TCP nella valutazione del grado di perdita di funzione e di invalidità

La capacità a compiere un esercizio non può essere predetta dai parametri di funzionalità respiratoria ri-

levati a riposo¹⁶ sia perché la dispnea durante uno sforzo non può essere predetta dalle prove di funzionalità respiratoria sia perché l'esercizio può essere interrotto anche per fatica o dolore muscolare. Inoltre, le misure a riposo dei gas ematici e della diffusione polmonare del CO non sono in grado di predire le modificazioni della PaO_2 durante esercizio fisico. Pertanto per una valutazione qualitativa e quantitativa del grado d'invalidità, intesa come "riduzione o perdita, conseguente alla menomazione, della capacità ad effettuare un'attività nel range considerato "normale", è necessario ricorrere al TCP, come raccomandato dalla SEPCR sin dal 1983²⁶. Secondo l'*American Thoracic Society* (ATS)²⁷ il TCP trova indicazione nei soggetti che, effettuando attività fisica moderata o intensa, accusano sintomi respiratori non spiegati dai test di funzionalità eseguiti a riposo. Il $\dot{V}O_{2peak}$ può essere utilizzato come misura della capacità a compiere esercizio¹⁶ e quindi tale parametro può essere l'indicatore del grado d'invalidità, intendendosi normale (assenza d'invalidità) un $\dot{V}O_{2peak} > 25$ ml/Kg/min (o superiore al limite inferiore dei valori teorici del soggetto) è indice del 100% di invalidità un $\dot{V}O_{2peak} \leq$ al doppio di quello misurato a riposo^{28,29}. L'ATS²⁷ classifica la "riduzione o anormalità funzionale" come moderata se il $\dot{V}O_{2peak}$ è di 15-25 ml/Kg/min e grave se il $\dot{V}O_{2peak}$ è < 15 ml/Kg/min.

In Italia, attualmente, la valutazione del grado di invalidità da patologia polmonare in ambito medico-legale (invalidità civile, previdenza, responsabilità civile, medicina del lavoro) viene effettuata, secondo la normativa vigente, con alcuni parametri di funzionalità respiratoria rilevati a riposo (CV, VEMS, D_LCO , PaO_2) anche se vengono raccomandate misurazioni durante esercizio fisico. Purtroppo, però, si deve rilevare che nel nostro Paese, a dispetto delle indicazioni delle maggiori società scientifiche, la misurazione della validità (o dell'invalidità) da patologia polmonare, nei vari ambiti medico-legali, viene effettuata con la misurazione di parametri respiratori rilevati a riposo e solo raramente viene utilizzato il test da sforzo cardiopolmonare.

Appendice 1

Attrezzature, misure e controllo di qualità

La corretta esecuzione di un TCP richiede di: 1) quantificare in modo accurato la sollecitazione in termini di lavoro esterno prodotto (ergometria) e 2) misurare, con la maggiore precisione possibile, il costo energetico del lavoro effettuato ($V'O_2$ e $V'CO_2$). Una elevata qualità delle misurazioni effettuate è il presupposto per una corretta interpretazione dei risultati.

Ergometria

Il cicloergometro è generalmente più economico, occupa meno spazio e genera un minor numero di artefatti da movimento in particolare nella registrazione elettrocardiografica (ECG). L'aspetto più importante è, tuttavia, costituito dalla possibilità di quantificare con precisione l'intensità del lavoro (Watt) necessaria al calcolo dell'efficienza del lavoro eseguito ($\Delta V'O_2/\Delta Watt$). I cicloergometri più usati sono i modelli dotati di freno elettromagnetico, in cui il carico di lavoro è controllato elettronicamente e mantenuto costante al variare della frequenza di pedalata (potenza costante, coppia variabile con il numero di giri). Esistono, inoltre, cicloergometri di ultima generazione dotati di un motore interno che, all'inizio dell'esercizio, aiuta il soggetto a superare l'inerzia dell'ergometro e a compiere il lavoro (interno) necessario a muovere gli arti inferiori in assenza di carico esterno (inerzia degli arti inferiori) ^{30 31}.

La taratura dei cicloergometri elettronici deve essere eseguita regolarmente almeno ogni 6 mesi ed ogni qualvolta vengano spostati.

Nel *treadmill* o tappeto rotante, l'intensità dello sforzo viene modificata con il variare sia della velocità di scorrimento che con l'inclinazione del nastro. Con questo ergometro non è possibile misurare il lavoro effettuato. Alcuni pazienti trovano più semplice l'esercizio del cammino e della corsa rispetto alla bicicletta. Nell'atleta è possibile riscontrare al *treadmill* valori di $V'O_{2,peak}$ in genere superiori (circa del 5-10%) rispetto al cicloergometro ^{32 33}. Il test sul *treadmill* potrebbe essere più utile e più indicato nella prescrizione e nella valutazione di programmi di riabilitazione basati sul cammino. Come il cicloergometro, anche il tappeto rotante richiede una periodica verifica della velocità di scorrimento e del grado di inclinazione.

Gli ergometri per gli arti superiori sono indicati per lo studio dei pazienti severamente inabili o inabili all'esecuzione di esercizi coinvolgenti gli arti inferiori. L'intensità dello stress metabolico indotto risulta inferiore (circa 20-30%) rispetto a quello raggiunto con il cicloergometro o con il tappeto rotante, in quanto la massa muscolare coinvolta è minore; inoltre, l'insorgenza dell'acidosis lattica è più precoce ^{34 35}. È un tipo di esercizio meno tollerato dai pazienti con malattie polmonari dato il maggiore coinvolgimento dei muscoli respiratori accessori ^{36 37}.

Misurazione dello scambio dei gas polmonari (O_2 e CO_2)

Le metodiche impiegate per la misura del costo energetico del lavoro sono essenzialmente due: calorimetria diretta e

calorimetria indiretta. La prima si basa sulla misurazione diretta del calore prodotto dai processi metabolici dell'organismo, mentre la seconda sull'analisi del consumo di ossigeno ($V'O_2$) e della produzione di anidride carbonica ($V'CO_2$) che rappresentano gli equivalenti calorici dei suddetti processi metabolici. Di seguito verranno trattati i principali aspetti inerenti la calorimetria indiretta e presentate le principali apparecchiature di misurazione dello scambio dei gas ($V'O_2$ e $V'CO_2$), utilizzabili sia in laboratorio che "sul campo".

Le apparecchiature a circuito chiuso misurano la quantità di ossigeno che viene sottratta da un volume noto di aria inspirato dal soggetto in esame. Il soggetto inspira l'aria presente in un sistema chiuso mantenuto a temperatura ed a pressione costanti ed espira l'aria nello stesso sistema. Durante la misura, l'ossigeno viene consumato dal soggetto, mentre la CO_2 espirata viene assorbita da un filtro contenente calce sodata. Ciò determina una diminuzione del volume dell'aria contenuta nell'apparato, che viene registrata su un plotter grafico. La misura del dislivello del tracciato in una data frazione di tempo è uguale alla quantità di O_2 consumato nello stesso periodo, mentre l'ampiezza delle oscillazioni rappresenta il volume corrente (V_T) dal quale si ha ventilazione minuto ($V'_E = V_T \times FR$).

Nelle apparecchiature a circuito aperto la ventilazione e la concentrazione dei gas espirati sono misurati separatamente; l'integrazione dei due dati consente poi di calcolare la quantità del gas presente nel volume d'aria considerato. I principali sistemi a circuito aperto sono: a) sacco di Douglas; b) con camera di miscelazione (*mixing chamber*) o respiro per respiro (*breath by breath*) e c) portatili.

a) *Sacco di Douglas*. La totalità dell'aria espirata viene raccolta in un speciale sacco in PVC (polivinilcloruro) di capacità non inferiore a 50 litri (usualmente 100-300 litri); il volume totale e le concentrazioni dell' O_2 e della CO_2 vengono successivamente misurati. Nonostante l'elevata precisione di misurazione, questa metodica presenta alcuni svantaggi: 1) la durata del periodo di misura è limitato dal volume del sacco stesso; 2) la misura rappresenta un valore medio di tutto il periodo analizzato ed è pertanto utile per misurazioni solo allo *steady-state* (stato stazionario); 3) rischio elevato che l'aria contenuta nel sacco stesso venga inquinata dall'aria ambiente.

b) *Apparecchiature con camera di miscelazione (mixing chamber) e respiro per respiro (breath by breath)*. Come per il sacco di Douglas, si basano sulla misurazione della V'_E , della frazione espiratoria di ossigeno (F_{E,O_2}) e di anidride carbonica (F_{E,CO_2}); al contrario, però, non richiedono la raccolta di tutta l'aria espirata. La misurazione della V'_E ($V_T \times FR$) viene effettuata per mezzo di speciali flussometri posti alla bocca, che rilevano il volume espirato (V'_E) o inspirato (V'_I) di aria. La misurazione dei gas avviene su un campione dell'aria espirata grazie all'uso di analizzatori rapidi che misurano in continuo la concentrazione dei gas. I segnali inviati dal flussometro e dagli analizzatori vengono elaborati ed integrati da un sistema computerizzato.

Nel sistema a camera di miscelazione (*mixing chamber*) il soggetto, collegato al circuito di misura tramite maschera o boccaglio ed una valvola a due vie, inspira aria dall'ambiente ed il volume espirato è convogliato in una camera di mescolamento che consente la misurazione della concentrazione media dei gas espirati. Un tubo di campionamento, collegato agli analizzatori di gas, preleva in modo continuo una frazione del volume di aria presente nella camera per l'analisi delle concentrazioni di O_2 e CO_2 . Per un esatto accoppiamento tra le misure della ventilazione e delle concentrazioni di O_2 e CO_2 è necessario conoscere la cinetica di lavaggio della camera che varia in funzione delle dimensioni della stessa e della ventilazione minuto. Nei sistemi a camera di miscelazione è sufficiente utilizzare analizzatori di tipo lento (tempo di risposta > 200 msec). Questi sistemi sono molto accurati per la misura del $V'O_2$ e del $V'CO_2$ in condizioni di stabilità (*steady-state*), mentre sono meno adatti alle misurazioni durante le fasi di transizione tra due differenti livelli metabolici.

La caratteristica principale dei sistemi respiro per respiro (*breath by breath*) è rappresentata dal fatto che utilizzano analizzatori dei gas estremamente rapidi (tempo di risposta < 120 msec) e permettono di misurare la concentrazione di gas alla bocca in modo continuo. Ciò consente il calcolo del $V'O_2$ e del $V'CO_2$ per integrazione dei segnali di volume e concentrazione del singolo respiro. La corretta misurazione del ritardo (*delay*) tra la misura della ventilazione e delle concentrazioni di O_2 e CO_2 risulta cruciale in questi sistemi in quanto anche piccoli errori nell'allineamento dei segnali comportano errori significativi nel calcolo del $V'O_2$ e della $V'CO_2$, in particolare ad elevate frequenze respiratorie. Il ritardo tra la misura della ventilazione e della concentrazione dei gas è dovuto al tempo necessario al gas, campionato in prossimità della bocca del soggetto in esame, per raggiungere l'analizzatore attraverso il capillare di campionamento ed al tempo di risposta dell'analizzatore stesso. Uno dei principali vantaggi di questi sistemi è rappresentato dalla possibilità di misurare la cinetica dello scambio dei gas polmonari nelle fasi di transizione tra diversi livelli metabolici, che riflettono da vicino gli eventi metabolici che avvengono nei muscoli sottoposti ad esercizio.

Al fine di ridurre la normale variabilità presente tra respiri successivi, i parametri misurati, anche se ottenuti ad ogni respiro, vengono in genere presentati come medie temporali (intervalli di 15-30 sec), medie aritmetiche (numero di respiri) o medie mobili (ogni valore è rappresentato dalla media dei precedenti 5-8 respiri).

- c) *Sistemi portatili a circuito aperto*. Esistono inoltre sistemi portatili a circuito aperto per la misurazione dei gas espirati che consentono una misurazione del tipo respiro per respiro. Questi sistemi sono particolarmente utili per la valutazione dell'atleta "sul campo" e sono stati recentemente impiegati per la valutazione della capacità all'esercizio nel corso di attività fisiche quotidiane nei pazienti con malattie cardiorespiratorie ed in riabilitazione. Il soggetto in esame indossa, usualmente, un piccolo giubbotto cui si assicura l'unità portatile comprendente il sistema di misura ed il trasmettitore. I dati vengono quindi inviati ad una unità ricevente e/o memorizzati direttamente nell'unità trasmittente per essere poi riversati su personal computer. I nuovi sistemi differiscono tra loro per forma, dimensione e peso.

La misurazione della ventilazione

Per la misura della V'_E esistono sistemi a volume totale, ormai in disuso, o a campionamento; questi ultimi sono dei misuratori di flusso, cioè della velocità dell'aria, e possono essere posizionati sia prima della valvola inspiratoria sia lungo il percorso della espirazione, dalla bocca all'uscita della camera di miscelazione. I principali sistemi a campionamento sono:

- a) *Flussometri a turbina*. Il sistema è costituito da una turbina bidirezionale all'interno della quale un equipaggio mobile, libero di ruotare sul proprio asse, ruota ad una velocità proporzionale al flusso di aria che la investe. Il numero di giri dell'equipaggio mobile viene letto da un sistema opto-elettronico ed integrato ed elaborato da un micro-computer che calcola il valore dei flussi e dei volumi.
- b) *Pneumotacografi*. Tali i sistemi si basano sulla legge di Poiseuille: il flusso di un gas attraverso un condotto cilindrico a pareti rigide è proporzionale alla caduta di pressione per unità di lunghezza del tubo. Ne segue che, misurando la caduta di pressione tra due punti, dei quali si conosce la distanza, si può risalire al flusso (litri di aria al minuto) e quindi al volume. I pneumotacografi di uso più comune sono quelli di Fleisch e di Lilly: nel primo l'aria attraversa un sistema di canalicoli disposti parallelamente all'asse del tubo, mentre nel secondo attraversa una rete metallica disposta trasversalmente alla direzione del flusso. In ambedue i sistemi la differenza di pressione viene misurata da un sensore differenziale. Le resistenze al flusso aereo devono essere inferiori a $1,5 \text{ cmH}_2\text{O/L/sec}$ fino a 12 L/sec . Il pneumotacografo è usualmente riscaldato a 37°C , sia per evitare la condensa del vapore acqueo dell'aria espirata, sia per esprimere le misure a BTPS.
- c) *Altri sistemi a campionamento* sono l'anemometro a filo caldo e i sistemi a diluizione.

La misurazione della F_{EO_2} e della F_{ECO_2}

Analizzatori di O_2

- a) *Analizzatore paramagnetico a pressione differenziale*. Questo consiste in un circuito, dove viene immerso un gas di riferimento e nel quale è posizionato un magnete. Quando è introdotto un gas contenente O_2 , questo viene attratto dal campo magnetico creando una pressione in un lato del circuito. Un sensore misura la differenza di pressione tra il gas di riferimento e quello contenente O_2 .
- b) *Spettrometro di massa*. Il principio di questo strumento è la separazione delle molecole di un gas a seconda della loro massa: in tal modo sono determinati il peso molecolare di una sostanza e la concentrazione di gas in una miscela. Lo spettrometro è costituito da una camera di ionizzazione, da un filtro selettivo per gli ioni di un determinato gas e da un rivelatore. Nella prima, il gas in esame subisce un bombardamento di elettroni con formazione di ioni che vengono accelerati ed indirizzati al filtro. Questo permette il passaggio selettivo di ioni forniti di una determinata carica di massa. Il rivelatore misura la corrente ionica che ha attraversato il filtro, la quale è proporzionale al numero di ioni ed è quindi una misura della concentrazione delle molecole di gas. Cambiando la registrazione del filtro di massa si possono misurare le varie concentrazioni dei gas contenute nella miscela. La risposta di questo analizzatore è molto rapida (circa 30 msec) consentendo l'analisi dei gas respiro per respiro.

c) *Analizzatore con elettrodi solidi*. Il più diffuso è quello all'ossido di Zirconio (ZrO_2). Sfrutta la conduttività elettrica determinata, a temperatura elevata, dal movimento degli ioni O_2 . L'elettrodo di ZrO_2 , posto tra due camere di misura (una di riferimento, l'altra per il campione in esame), è collegato ad un elettrodo poroso di platino conduttore di elettroni. La camera di riferimento è collegata al catodo e quella di misura all'anodo di un circuito di forza elettromotrice. Quando la cella è portata alla temperatura alla quale l'elettrodo solido conduce ioni ossigeno, l'intensità di corrente tra i due elettrodi è proporzionale alla pressione parziale dell' O_2 .

Analizzatori di CO_2

Per la misura della concentrazione di CO_2 presente in una miscela gassosa, si utilizzano quasi esclusivamente analizzatori basati sul principio dell'assorbimento dell'infrarosso (IR). L'analizzatore è costituito da un banco ottico e da una scheda di elaborazione elettronica del segnale. In breve, il sistema è costituito da due fasci di raggi infrarossi che, attraversando due celle contenenti una il gas di riferimento e l'altra quello da analizzare, raggiungono un rivelatore. Il risultato della misurazione è rappresentato dall'attenuazione che subisce la radiazione IR che passa attraverso la camera di misura. Tale attenuazione è proporzionale alla quantità di molecole di CO_2 in essa contenuta. Fra i molteplici vantaggi offerti da questa tecnica, i principali sono rappresentati dalla selettività (che evita interferenze con altri gas), velocità di risposta e stabilità. La CO_2 può essere anche misurata con lo spettrometro di massa con opportuna registrazione del filtro.

Controllo di qualità

Misurazione della V'_E

Gli strumenti più utilizzati per la misura della V'_E sono, come si è visto, i misuratori di flusso. Essi, cioè, rilevano la velocità di passaggio dell'aria e la trasformano in un segnale elettrico che varia di intensità in funzione della velocità stessa. Da quanto detto, ne consegue che l'accuratezza delle misure è strettamente dipendente dalla corretta calibrazione dello strumento. Questa va effettuata, di norma, prima di ogni test. Per i flussometri a turbina non è richiesta una frequenza di taratura così elevata, essendosi dimostrati sufficientemente stabili nel tempo; in genere è sufficiente effettuare la calibrazione ad intervalli più lunghi (uno o due mesi). La taratura si effettua normalmente per mezzo di una siringa graduata (uno o tre litri).

Misurazione della $F_E O_2$ e della $F_E CO_2$

La calibrazione degli analizzatori elettronici dei gas si effettua immettendo una miscela di gas di concentrazione nota nell'analizzatore, modificandone la sensibilità fino a che il risultato della misura coincide con quello noto presente nella miscela. Tale calibrazione deve essere eseguita con due differenti concentrazioni di gas (O_2 15% + CO_2 6% e O_2 21% + CO_2 0% corrispondente all'aria ambiente), comprendenti i limiti di concentrazione (bassi e alti) del normale intervallo di misurazione in vivo, affinché venga anche garantita la linearità della misura^{38,39}. La calibrazione va effettuata prima

di ogni test; tuttavia, è consigliabile ripeterla anche alla fine del test per verificare un'altra delle possibili cause di errore nella misura, vale a dire l'eventuale deriva dell'analizzatore nel corso del test. Tale fenomeno (*drift* dell'analizzatore) causa, infatti, una più o meno marcata modificazione della calibrazione iniziale e la verifica al termine del test può permettere un'eventuale correzione dell'errore. La stessa cura va assicurata nella manutenzione delle unità di assorbimento di umidità attraverso i quali filtra l'aria espirata prima di giungere agli analizzatori. Recentemente, è stato introdotto l'uso di particolari capillari di campionamento costruiti con materiali speciali (Nafion) capaci di lasciar filtrare l'umidità presente nell'espirato verso l'esterno rimanendo peraltro impermeabili all' O_2 ed alla CO_2 .

Calcolo del $V'O_2$ e della $V'CO_2$

Una possibile fonte di errore nel calcolo del $V'O_2$ e della $V'CO_2$ può originare da un'alterazione del tempo di passaggio del campione d'aria dalla bocca agli analizzatori. Tale passaggio richiede un certo tempo (tecnicamente definito *delay* o "ritardo") che, negli apparati a camera di miscelazione, dipende dalla lunghezza del tubo che collega il sensore di flusso respiratorio con la camera, dal tempo di lavaggio della camera stessa (tempo necessario perché nella camera si stabilisca un equilibrio nella concentrazione dei gas pari a quella dell'espirato), dalla lunghezza del tubo di campionamento del gas dalla camera all'analizzatore, dalla sua sezione, dalla portata della pompa di campionamento e, per finire, dalla velocità di risposta dell'analizzatore. Negli apparati respiro per respiro, il tempo di *delay* dipende dalla lunghezza del tubo di campionamento, dalla sua sezione, dalla portata della pompa di campionamento e, per finire, dalla velocità dell'analizzatore.

Da quanto detto, risulta evidente che un aspetto fondamentale, per garantire la validità della misurazione, consiste nel verificare prima di ogni test il tempo di ritardo. Tale procedura di calibrazione è assolutamente obbligatoria quando si operi con apparati respiro per respiro, nei quali, come detto, anche una minima variazione del ritardo altera la correttezza della misurazione. Al contrario, la calibrazione può essere effettuata meno frequentemente nei sistemi a camera di miscelazione, nei quali la presenza nella camera di aria proveniente da più atti respiratori riduce, comunque, l'influenza di piccole variazioni nel ritardo. Nei sistemi con camera di miscelazione, la calibrazione può essere effettuata facendo fluire nel pneumotacografo una miscela di gas a concentrazione nota e verificare il tempo necessario perché l'analizzatore misuri in effetti tale concentrazione.

Possibili cause di alterazione del tempo di *delay* possono risiedere nel tubo di campionamento (variazioni arbitrarie della lunghezza, modifiche della sezione per sporcizia o per condensa, ecc.) oppure nella pompa (mal funzionamento), ma anche nelle variazioni di risposta dell'analizzatore così come nella differente composizione della miscela di gas esaminata. Infatti, la velocità di scorrimento del gas nel tubo di campionamento ed anche la velocità di risposta dell'analizzatore possono essere influenzate dalla differente composizione del gas.

Bibliografia

- 1 Mador MJ, Rodis A, Magalang UJ.
Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD.
Chest 1995;107:1590-1597.
- 2 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.
- 3 Gallagher CG.
Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease.
Clin Chest Med 1994;15:305-326.
- 4 O'Donnell DE.
Breathlessness in patients with chronic airflow limitation.
Chest 1994;106:904-912.
- 5 Weber KT, Janicki JS.
Cardiopulmonary exercise testing for the evaluation of chronic cardiac failure.
Am J Cardiol 1985;55:22A-31A.
- 6 Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R.
Principles of exercise testing and interpretation.
Philadelphia: Lea & Febiger 1994.
- 7 Jones NL.
Clinical Exercise Testing.
Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1988.
- 8 Leblanc P, Bowie DM, Summers E, Jones NL, Killian KJ.
Breathlessness and exercise in patients with cardiorespiratory disease.
Am Rev Respir Dis 1986;133:21-25.
- 9 Palange P, Carlone S, Forte S, Galassetti P, Serra P.
Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of patients with ventilatory vs circulatory causes of reduced exercise tolerance.
Chest 1994;105:1122-1126.
- 10 Balke B, Ware RW.
An experimental study of "physical fitness" of Air Force personnel.
U.S. Armed Forces Med J 1959;10:675-688.
- 11 Whipp BJ, Seard C, Wasserman K.
Oxygen deficit-oxygen debt relationship and efficiency of anaerobic work.
J Appl Physiol 1970;28:452-456.
- 12 Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N, Davis JA, Wasserman K.
Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise.
J Appl Physiol 1982;52:1506-1513.
- 13 Sietsema KE, Cooper DM, Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Canobbio MM, et al.
Dynamics of oxygen uptake during exercise in adults with cyanotic congenital heart disease.
Circulation 1986;73:1137-1144.
- 14 Palange P, Galassetti P, Mannix ET, Farber MO, Manfredi F, Serra P, et al.
Oxygen effect on O₂ deficit and VO₂ kinetics during exercise in obstructive pulmonary disease.
J Appl Physiol 1995;78:2228-2234.
- 15 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.
- 16 Cotes JE, Reed JW, Elliot C.
Breathing and exercise requirements at the work place.
In: Whipp BJ, Wasserman K, eds. *Exercise, pulmonary physiology and pathophysiology.* New York: Marcel Dekker 1991.
- 17 Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallan EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al.
The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure.
Can Med Assoc J 1985;132:919-923.
- 18 McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR.
Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis.
Br Med J 1976;1:822-823.
- 19 Singh S, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE.
Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction.
Thorax 1992;47:1019-1024.
- 20 Forte S, Carlone S, Onorati P, DeRocco G, Serra P, Palange P.
Shuttle test vs 6 minute walking test in the evaluation of exercise tolerance in COPD patients.
Eur Respir J 1997;10:170s.
- 21 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.
- 22 Roca J, Weisman I, Palange P, Whipp BJ.
Guidelines for interpretation.
In: Roca J, Whipp BJ, eds. *Clinical exercise testing.* ERS Monograph 1997;6:88-114.
- 23 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.
- 24 Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al.
Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry exercise: a randomised study. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study.
Eur Respir J 1999;14:1304-1313.
- 25 Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N.
Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test.
Am Rev Respir Dis 1985;131:700-708.
- 26 Sadoul P.
Assessment of functional respiratory deficit.
Bull Eur Physiopathol Respir 1983;19:3-6.
- 27 ATS Statement.
Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders.
Am Rev Respir Dis 1986;133:1205-1209.
- 28 Younes M.
Interpretation of clinical exercise testing in respiratory diseases.
Clin Chest Med 1984;5:189-206.

- ²⁹ Weisman IM, Zeballos RJ.
Clinical evaluation of unexplained dyspnea.
Cardiologia 1996;41:621-634.
- ³⁰ Wassermann K, Whipp BJ.
Exercise physiology in health and disease (State of the Art).
Am Rev Respir Dis 1975;112:219-249.
- ³¹ Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ.
Principles of Exercise Testing and Interpretation.
Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 1999, 3rd ed,
pp. 121-122.
- ³² Hermansen L, Saltin B.
Oxygen uptake during maximal treadmill and bicycle exercise.
J Appl Physiol 1969;26:1-31.
- ³³ Koyal SN, Whipp BJ, Huntsman D, Bray GA, Wasserman K.
Ventilatory responses to the metabolic acidosis of treadmill and cycle ergometry.
J Appl Physiol 1976;40:864-867.
- ³⁴ Casaburi R, Barstow TJ, Robinson T, Wassermann K.
Dynamic and steady-state ventilatory and gas exchange responses to arm exercise.
Med Sci Sports Exerc 1992;24:1365-1374.
- ³⁵ Sawka MN.
Physiology of upper body exercise.
Exerc Sports Sci Rev 1986;14:175-211.
- ³⁶ Celli BR, Rassulo J, Make BJ.
Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction.
N Engl J Med 1986;314:1485-1490.
- ³⁷ Casaburi R.
Exercise training in chronic obstructive lung disease.
In: Casaburi R, Petty TL, eds. *Principles and practice of pulmonary rehabilitation.* Philadelphia: Saunders 1993, pp. 204-224.
- ³⁸ Casaburi R, Prefaut C, Cotes JE.
Equipment, measurements and quality control in clinical exercise testing.
In: J Roca J, Whipp BJ, eds. *Clinical exercise testing.* ERS Monograph 1997;6:72-87.
- ³⁹ Kocache R.
The measurement of oxygen in gas mixtures.
J Phys E Sci Instrument 1996;19:401-411