

Zastosowanie ergospirometrii w chorobach układu krążenia

Ergospirometry use in cardiovascular diseases

Sebastian Stankala¹, Dominika Zielińska², Janina Mrowiec³, Zdzisław Juszczyk¹

¹ Oddział Wewnętrzny, Szpital św. Elżbiety, Biata

² Katedra i Klinika Rehabilitacji, Akademia Medyczna, Gdańsk

³ Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Bytom

Kardiologia Pol 2008; 66: 1135-1139

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów w krajach uprzemysłowionych. Ponieważ nadrzędnym celem działań medycznych jest wydłużenie życia ludzi i zmniejszenie śmiertelności ogólnej, poszukuje się wciąż nowych metod i udoskonala już istniejące, służące do postawienia trafnej diagnozy, a następnie precyzyjnego monitorowania przebiegu choroby.

Jednym z badań, które znajduje coraz szersze zastosowanie w diagnostyce chorób układu krążenia, jest badanie ergospirometryczne (ang. *cardiopulmonary exercise test*, CPET). Wnosi ono nowe dane diagnostyczne, ułatwia wybór optymalnego leczenia i zaplanowanie rehabilitacji, a także dostarcza ważnych parametrów rokowniczych.

Celem niniejszej publikacji jest omówienie wskazań do badania CPET, korzyści z badania i przykładów jego zastosowania u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Historia badania sięga lat 20. poprzedniego stulecia, kiedy to podjęto pionierskie próby klinicznego zastosowania pomiaru gazów oddechowych podczas wysiłku, ale dopiero po roku 1950 skonstruowano aparaturę spełniającą oczekiwania klinicystów [1]. Ergospirometria jest nieinwazyjną, wiarygodną i bezpieczną metodą diagnostyczną, która polega na analizie gazów oddechowych podczas narastającego wysiłku. W czasie wykonywania testu ocenia się wentylację minutową płuc oraz zmiany w stężeniach wydychanych gazów ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$), monitoruje się saturację krwi tlenem i częstotliwość akcji serca, a dodatkowo można oznaczyć stężenie mleczanów we krwi. Coraz większa dostępność sprzętu oraz obniżenie kosztów zakupu i amortyzacji urządzeń sprawiły, że badanie stało się cennym narzędziem diagnostycznym w praktyce lekarskiej. Komputerowe opracowanie wyników w czasie rzeczywistym oraz graficzne przedstawienie uzyskanych parametrów umożliwia ocenę wydolności układu krążenia, układu oddechowego

oraz przemiany materii zarówno w spoczynku, jak i w czasie narastającego wysiłku [2].

Podczas wysiłku fizycznego organizm wykorzystuje energię pochodzącą z procesów zachodzących w komórce mięśniowej, a podstawową rolę w tych przemianach odgrywa adenylozotriofosforan (ATP), który jest zarówno donorem, jak i akceptorem wysokoenergetycznych reszt fosforanowych ($-P$). Wysokoenergetyczne związki fosforanowe powstają w procesach fosforylacji oksydacyjnej, w procesie glikolizy, w cyklu Krebsa oraz podczas przemian fosfo kreatyny. Cykl przemian ATP/ADP łączy procesy generujące energię z procesami zużywającymi energię. Większość energii wytwarzana jest na drodze oksydacyjnej fosforylacji. ATP powstaje również w cyklu Krebsa, w którym to procesie przy udziale wody metabolizowane są produkty rozpadu białek, tłuszczów oraz wodorowęglanów. Reakcje te zachodzą nieustannie, a dostępność tlenu, zależna głównie od prawidłowo funkcjonującego układu krążenia i układu oddechowego, warunkuje ich nasilenie [3]. W czasie narastania wysiłku dochodzi do postępującego niedoboru tlenu, co prowadzi do gwałtownego wzrostu produkcji ATP na drodze beztlenowej, dzięki czemu komórka może przetrwać okres deficytu tlenowego. Mniej sprawne wykorzystywanie substratów, produkcja mleczanów oraz narastające zakwaszanie komórki są „ceną” za możliwość kontynuowania wysiłku [4]. Dysproporcja pomiędzy metabolizmem tlenowym i beztlenowym prowadzi do zmiany proporcji pomiędzy objętością pochłoniętego tlenu a objętością wydalonego dwutlenku węgla, których pomiar jest najważniejszym elementem badania CPET [5].

Podstawowym i najważniejszym parametrem oznaczanym podczas CPET jest maksymalne zużycie tlenu ($\text{VO}_{2\text{max}}$), a raczej szczytowe zużycie tlenu ($\text{VO}_{2\text{peak}}$), czyli objętość tlenu pochłonięta na szczycie maksymalnego wysiłku [2]. Do uzyskania miarodajnego wyniku wyma-

Adres do korespondencji:

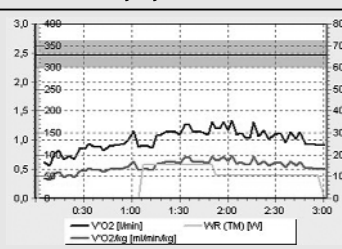
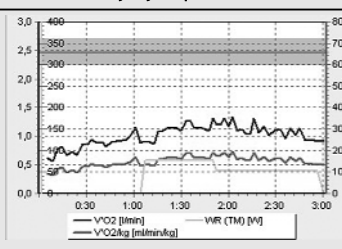
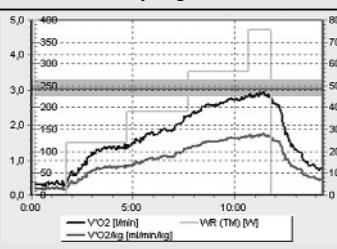
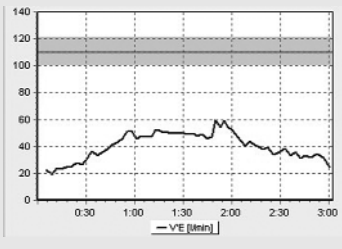
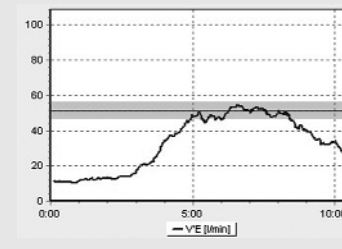
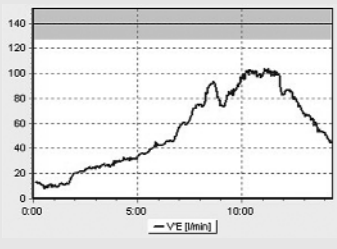
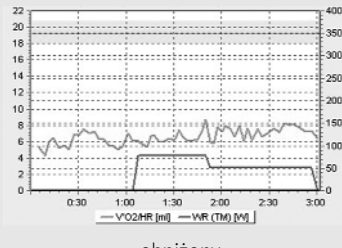
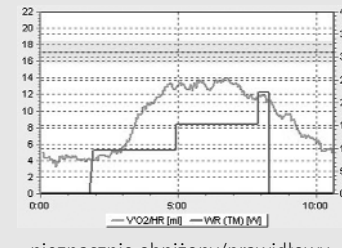
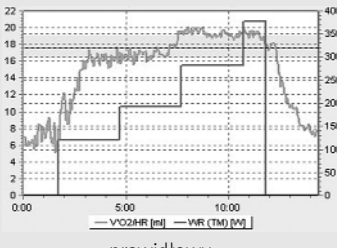
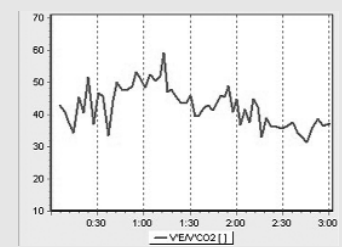
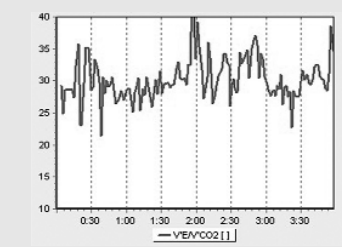
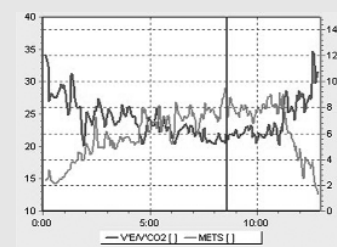
lek. med. Sebastian Stankala, Oddział Wewnętrzny, Szpital św. Elżbiety, ul. Moniuszki 8, 48-210 Biata, e-mail: sebastian@wp.pl

gane jest wykonanie wysiłku maksymalnego, który zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Transplantacji Serca i Płuc osiągnąć jest wówczas, gdy tak zwany równoważnik metaboliczny (ang. *respiratory exchange ratio*, RER – stosunek VCO_2/VO_2) przekroczy wartość 1,05 oraz gdy osiągnięty zostanie próg anaerobowy (ang. *anaerobic threshold*, AT) [6]. AT jest to moment, w którym w czasie narastającego wysiłku metabolizm tlenowy przechodzi w metabolizm beztlenowy [4]. Kolejnym ważnym parametrem pochodnym od VO_2 jest tak zwany puls tlenowy (ang. *oxygen-pulse* – VO_2/HR), czyli stosunek objętości zużytego tlenu do częstotliwości akcji serca. Wskaźnik ten jest miarą sprawności metabolicznej mięśnia sercowego, gdyż

wskazuje na objętość tlenu pochłoniętego w czasie jednej ewolucji serca. Miarą efektywności wentylacji jest tak zwany ekwiwalent oddechowy dla dwutlenku węgla (Ve/VCO_2). Parametr ten jest wartością wyliczoną ze stosunku wentylacji minutowej (Ve) do objętości wydalonego dwutlenku węgla (VCO_2) i określa, jaka ilość powietrza musi przepłynąć przez drogi oddechowe, by organizm wydał 1 litr dwutlenku węgla. Na efektywność wentylacji wskazuje także ekwiwalent oddechowy dla tlenu (Ve/VO_2), który określa, jaka ilość powietrza musi przepłynąć przez drogi oddechowe, aby organizm pochłoniął 1 litr tlenu [2, 5].

Jednym z ważniejszych wskaźników do wykonania badania CPET jest diagnostyka różnicowa duszności nieznan-

Tabela I. Parametry różnicujące przyczyny duszności oraz niskiej wydolności fizycznej

Parametr	Przyczyna sercowa	Przyczyna płucna	Fizjologia
VO_2 peak	 niskie VO_2	 niskie VO_2	 prawidłowe VO_2
Ve_{max}	 <70% MVV, duża rezerwa oddechowa	 >70% MVV, brak rezerwy oddechowej	 ok. 70% MVV
puls tlenowy	 obniżony	 nieznacznie obniżony/prawidłowy	 prawidłowy
Ve/VCO_2	 podwyższony, brak fizjologicznego spadku (norma do 34)	 podwyższony, brak fizjologicznego spadku (norma do 34)	 prawidłowy

go pochodzenia. Badanie pozwala na odróżnienie duszności pochodzenia sercowego od duszności pochodzenia płucnego, a także od duszności związanej z hiperwentylacją. Parametry różnicujące przedstawiono w Tabeli I.

Ergospirometria jest najczęściej wykonywana u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, u których ułatwia ustalenie rokowania i wskazań do transplantacji serca. Badanie to w niezależny od chorego, obiektywny sposób wyznacza stopień zaawansowania niewydolności krążenia [7] (Tabela II).

Opasich i wsp. wykazali, że VO_2 powyżej 18 ml/kg/min wiązało się z dobrym 2-letnim rokowaniem, zaś VO_2 poniżej 10 ml/kg/min związane było z 36-procentową roczną śmiertelnością [8]. Także w innych badaniach wykazano, że obserwowana podczas leczenia poprawa VO_2 związana była z lepszym rokowaniem [9]. U chorych oczekujących na transplantację serca i leczonych zachowawczo wzrost VO_2 o co najmniej 2 ml/kg/min wiązał się z istotną poprawą przeżywalności, co pozwoliło na rezygnację z zaplanowanego zabiegu [10]. Mancini i wsp. udowodnili, że chorzy z przewlekłą niewydolnością krążenia z VO_2 poniżej 14 ml/kg/min rokują gorzej, gdy są leczeni zachowawczo, a śmiertelność roczna sięga w tej grupie 30% [11]. Uzyskane wyniki stały się podstawą wyznaczenia dla VO_2 wartości 14 ml/kg/min jako progowej, poniżej której istnieją wskazania do wykonywania przeszczepu serca [6]. Wpływ leczenia beta-adrenolitykami na wyniki CPET u chorych z przewlekłą niewydolnością serca nie jest do końca wyjaśniony. Mimo niezaprzeczalnej poprawy rokowania po włączeniu farmakoterapii, nie obserwowano poprawy wydolności fizycznej mierzonej oznaczeniem $VO_{2\text{ peak}}$ [12]. Peterson i wsp. udowodnili, że chorzy leczeni beta-adrenolitykami, z $VO_{2\text{ peak}}$ powyżej 12 ml/kg/min mieli lepszą przeżywalność, gdy kontynuowali leczenie zachowawcze, niż gdy byli poddawani zabiegowi transplantacji serca [13]. Wartości VO_2 12 ml/kg/min i poniżej stanowią granicę wyznaczającą wskazania do transplantacji serca u chorych z przewlekłą niewydolnością krążenia leczonych beta-adrenolitykami [6].

Badanie ergospirometryczne wykonuje się również u chorych, których stan kliniczny z różnych przyczyn nie pozwala na wykonanie maksymalnego wysiłku fizycznego, ale umożliwia ocenę pochłaniania tlenu w punkcie anaerobowym (VO_2 w AT). Gitt i wsp. udowodnili, że u chorych z przewlekłą niewydolnością serca i VO_2 w AT poniżej

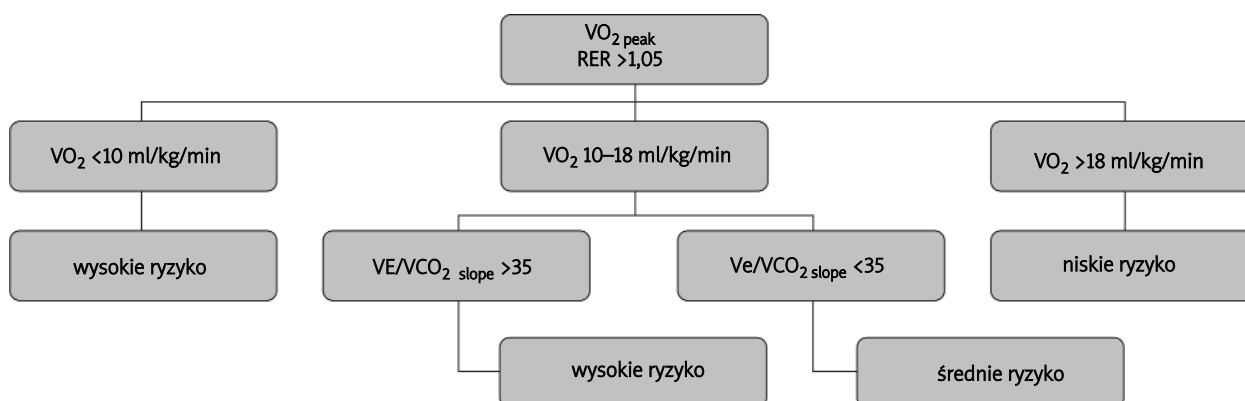
11 ml/kg/min 2,7-krotnie wzrasta śmiertelność w okresie 6-miesięcznej obserwacji w porównaniu z chorymi, u których VO_2 w AT wynosił powyżej 14 ml/kg/min [14]. Duże znaczenie rokownicze wykazuje także parametr zwany $Ve/VCO_{2\text{ slope}}$, który obrazuje, jak skutecznie wzrost wentylacji wpływa na wzrost wydalania dwutlenku węgla. Parametr ten jest wyznaczany metodą liniowej regresji na wykresie zależności wentylacji minutowej od wydalania dwutlenku węgla. Chua i wsp. udowodnili, że $Ve/VCO_{2\text{ slope}}$ jest niezależnym parametrem rokowniczym u chorych z przewlekłą niewydolnością serca [15]. Parametr ten w porównaniu z VO_2 jest mniej zależny od wieku chorego, od objawów chorobowych, a także od współpracy chorego w czasie badania [16]. U chorych z przewlekłą niewydolnością serca $Ve/VCO_{2\text{ slope}}$ wynoszący powyżej 34 wiązał się z 2,7-krotnym wzrostem śmiertelności, natomiast gdy dodatkowo VO_2 w AT wynosiło poniżej 11 ml/kg/min, śmiertelność wzrastała 5,1-krotnie [14]. Międzynarodowe Towarzystwo ds. Transplantacji Serca i Płuc zaleca, by u chorych, którzy nie osiągnęli wysiłku maksymalnego podczas próby wysiłkowej, za wskazanie do wykonania przeszczepu serca uznać wartość $Ve/VCO_{2\text{ slope}}$ powyżej 35 [6]. Ponikowski i wsp. udowodnili, że u chorych z prawidłowym VO_2 , ale podwyższonym $Ve/VCO_{2\text{ slope}}$ śmiertelność w okresie 3-letnim jest wyższa w porównaniu ze śmiertelnością chorych z prawidłowym VO_2 i $Ve/VCO_{2\text{ slope}}$ (odpowiednio 43 i 7%) [17]. Uwzględniając zarówno wartość prognostyczną VO_2 , jak i $Ve/VCO_{2\text{ slope}}$, Corra i wsp. zaproponowali nowy algorytm identyfikacji chorych dużego ryzyka (Rycina 1.) [18].

Parametrem, który także dokładnie i niezależnie od motywacji chorego określa rokowanie, jest *oxygen uptake efficiency slope* (OUES). Wskaźnik ten pokazuje, jak 10-krotny wzrost wentylacji płuc wpływa na zwiększenie pochłaniania tlenu. U chorych z niewydolnością serca wartości OUES są niższe niż w zdrowej populacji [19]. Davies i wsp. wykazali, że wartość OUES poniżej 1,47 związana była z 50-procentową 2-letnią śmiertelnością, a siła rokownicza OUES przewyższała siłę rokowniczą VO_2 i $Ve/VCO_{2\text{ slope}}$ [20].

Ostatnio duże zainteresowanie wzbudza $PetCO_2$, czyli ciśnienie parcjale dwutlenku węgla w końcowej fazie wydechu. Matsumoto i wsp. wykazali, że im wartości $PetCO_2$ są niższe, tym gorsze jest rokowanie u chorych z przewlekłą niewydolnością serca [21]. $PetCO_2$ jest także

Tabela II. Klasyfikacja niewydolności aerobowej chorych z niewydolnością serca wg Webera

Klasa niewydolności aerobowej	$VO_{2\text{ peak}}$ [ml/min/kg]	VO_2 w AT [ml/min/kg]
A – łagodna lub jej brak	>20	>14
B – łagodna do umiarkowanej	16–20	11–14
C – umiarkowana do ciężkiej	10–16	8–11
D – ciężka	6–10	5–8
E – bardzo ciężka	<6	<5



Rycina 1. Algorytm identyfikacji chorych dużego ryzyka (wg Corra i wsp.)

cennym dodatkowym parametrem, pomocnym w identyfikacji osób z dusznością spowodowaną nadciśnieniem płucnym. W warunkach fizjologicznych podczas narastającego wysiłku wartość PetCO_2 wzrasta aż do punktu AT, po czym stopniowo obniża się. U osób z pierwotnym nadciśnieniem płucnym stwierdza się w spoczynku niską wartość PetCO_2 , która podczas wysiłku tlenowego obniża się, czemu towarzyszy spadek saturacji [22]. Obserwowany podczas badania tych chorych wzrost ekwiwalentu oddechowego dla dwutlenku węgla (Ve/VCO_2) oraz brak fizjologicznego spadku stosunku przestrzeni martwej do objętości oddechowej (Vd/Vt) jest charakterystycznym objawem zaburzonego stosunku wentylacji do perfuzji [23]. Eriksson i wsp. udowodnili, że różnica pomiędzy stężeniem dwutlenku węgla w krwi tętniczej (PaCO_2) oraz stężeniem dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym (PetCO_2) u osób z nadciśnieniem płucnym na tle zakrzepowo-zatorowym jest większa w spoczynku, a ponadto nie obserwuje się jej fizjologicznego zmniejszenia podczas wysiłku [24].

Rzadko spotykanym, choć interesującym i wymagającym dalszych badań wskazaniem do przeprowadzenia badania CPET jest diagnostyka choroby wieńcowej. Podstawową metodą diagnostyczną jest test wysiłkowy, jednak zmiany położenia odcinka ST-T są późnym objawem kaskady niedokrwienia mięśnia sercowego i charakteryzują się jedynie 66-procentową czułością i 84-procentową specyficznością [25]. Analizując zachowanie pulsu tlenowego (VO_2/HR), a także mocy tlenowej (VO_2/WR), można zidentyfikować chorych z istotnymi zmianami w naczyniach wieńcowych. Na wykresie zależności pulsu tlenowego lub mocy tlenowej od wielkości wykonanego wysiłku fizycznego można wyznaczyć punkt, w którym następuje „spłaszczenie” krzywej. Punkt ten stanowi początek uchwytanych zmian kurczliwości mięśnia sercowego w następstwie pogłębiającego się niedokrwienia miokardium. Wskaźniki niedokrwienia w CPET pojawiają się wcześniej niż ból dławicowy oraz zmiany położenia odcinka ST-T. Beardinelli i wsp. wykazali, że CPET w połączeniu z testem wysiłkowym zwiększa o 89% czułość (z 46 do 87%) oraz o 12% specyficzność (z 66 do 74%) wykrywania istotnych

zmian w naczyniach wieńcowych. Badanie CPET jest szczególnie przydatne u chorych ze spoczynkowymi, trudnymi do interpretacji odchyleniami położenia odcinka ST-T, gdyż prawidłowe wartości parametrów powiązanych z objętością wyrzutową serca pozwalają aż w 74% przypadków wykluczyć zmiany niedokrwienne [26]. Poza powyższymi korzyściami z badania CPET, ergospirometria dostarcza także wielu cennych dla lekarza informacji na temat zjawisk metabolicznych u osób z wszczepionymi stymulatorami serca. Badanie pozwala wyselekcjonować chorych z nieprawidłową odpowiedzią chronotropową (ang. *chronotropic response*, CR). Do tej grupy zalicza się tych chorych, którzy podczas wysiłku nie są w stanie osiągnąć 85% tętna maksymalnego ($220 - \text{wiek}$) lub też u których wyznaczony stosunek rezerwy sercowej do rezerwy metabolicznej (ang. *chronotropic response index*, CRI) jest niższy niż 0,8 [27]. U chorych bezobjawowych nieprawidłowe wyniki CR oraz CRI związane są ze wzrostem ogólnej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, a także ze wzrostem ryzyka zdarzeń wieńcowych [28]. U chorych wymagających implantacji stymulatora, zgodnie z wytycznymi ESC z 2007 r., nieprawidłowe CR oraz CRI stanowią wskazanie do zastosowania urządzeń z adaptowaną częstotliwością typu *rate-adaptive pacemaker*, gdyż wiąże się to z poprawą wydolności fizycznej i jakości życia [29]. Programowane parametry kardiostymulatora powinny zapewniać wzrost pochłaniania tlenu o 1 ml/kg/min na każde przyspieszenie akcji serca o 2–5 uderzeń/min, a maksymalnym optymalnym tętnem jest częstotliwość akcji serca, powyżej której VO_2 nie wzrasta [30].

„Złotym standardem” diagnostyki przerostu mięśnia sercowego jest badanie echokardiograficzne, jednak w różnicowaniu przerostu mięśnia sercowego wywołanego kardiomiopatią przerostową od fizjologicznej przebudowy występującej u sportowców może pomóc właśnie badanie CPET. U osób z VO_2 powyżej 50 ml/kg/min lub powyżej 120% prognozowanej wartości maksymalnej oraz dodatkowo z AT powyżej 55% wartości VO_2 i pulsem tlenowym powyżej 20 ml prawdopodobieństwo kardiomiopatii przerostowej jest znikome [31].

Podsumowując powyższe informacje, można stwierdzić, że CPET znalazło zastosowanie w wielu ważnych gałęziach kardiologii, między innymi w rehabilitacji kardiologicznej, elektrofizjologii, kardiologii sportowej, diagnostyce nieinwazyjnej chorób układu krążenia oraz kwalifikacji do transplantacji serca. Interpretacja wyników CPET jest trudna, wymaga zrozumienia mechanizmów związanych z fizjologią wysiłku fizycznego, a w celu ich poznania szczególnie godny polecenia jest dział testów wysiłkowych dr. Sebastiana Szmita w *Kardiologii po Dyplomie*.

W wybranych schorzeniach kardiologicznych CPET jest bezpieczną procedurą, a uzyskane wyniki przyspieszają postawienie trafnej diagnozy, ułatwiają wybór leczenia oraz poprawiają dokładność rokowania. Pomimo znaczących korzyści, badanie nadal nie jest powszechnie stosowane, głównie z powodu wysokiej ceny i braku precyzyjnie ustalonej pozycji w zaleceniach naukowych towarzystw medycznych.

Piśmiennictwo

- Hollmann W, Prinz JP. Ergospirometry and its history. *Sports Med* 1997; 23: 93-105.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on exercise testing). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 260-315.
- Whipp BJ, Ward SA, Lamarra N, et al. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1506-13.
- Wasserman K, Beaver W, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation* 1990; 81 (Suppl II): II14-30.
- Wasserman K, Hansen J, Sue D, et al. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; xv.
- Mehra MR, Jon Kbashigawa, Starling R, et al. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024-42.
- Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Determination of aerobic capacity and the severity of cardiac and circulatory failure. *Circulation* 1987; 76: 40-5.
- Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 766-75.
- Florea VG, Henein MY, Anker SD, et al. Prognostic value of changes over time in exercise capacity and echocardiographic measurements in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 146-53.
- Stevenson LW, Steimle AE, Fonarow G, et al. Improvement in exercise capacity of candidates awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 163-70.
- Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
- Witte KKA, Thackray SDR, Nikitin NP, et al. The effects of α and β blockade on ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Heart* 2003; 89: 1169-73.
- Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1141-8.
- Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients of high risk of early death. *Circulation* 2002; 106: 3079-84.
- Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1585-90.
- Francis DP, Shamim W, Davies LC, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000; 21: 154-61.
- Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103: 967-72.
- Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure. A prognosticating algorithm for individual patient. *Chest* 2004; 126: 942-50.
- Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, et al. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *Am Heart J* 2005; 149: 175-80.
- Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J* 2006; 27: 684-90.
- Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, et al. End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients. Association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *Am Coll Cardiol* 2000; 36: 342-9.
- Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, et al. End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637-46.
- Ting H, Sun XG, Chuang ML, et al. A noninvasive assessment of pulmonary perfusion abnormality in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 824-32.
- Eriksson L, Wollmer P, Olsson CG, et al. Diagnosis of pulmonary embolism based upon alveolar dead space analysis. *Chest* 1989; 96: 357-62.
- Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87-98.
- Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, et al. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J* 2003; 24: 1304-13.
- Wilcock BL, Miller RE. Exercise testing for chronotropic assessment. *Cardiol Clin* 1992; 10: 705-17.
- Lauer MS, Okin PM, Larson MG, et al. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 93: 1520-6.
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. ESC Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1272e1.
- Kindermann M, Schwaab B, Finkler N, et al. Defining the optimum upper heart rate limit during exercise: a study in pacemaker patients with heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 1301-8.
- Sharma S, Elliott PM, Whyte G, et al. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 864-70.