

## Capacità di chiusura e scambio gassoso nello scompenso cardiaco cronico\*

Roberto Torchio, MD; Carlo Gulotta, MD; Pietro Greco-Lucchina, MD;  
Alberto Perboni, MD; Laura Montagna, MD; Marco Guglielmo, MD;  
Joseph Milic-Emili, MD

**Premesse:** Sebbene venga comunemente assunto che la congestione e l'edema possano promuovere la chiusura delle vie aeree periferiche nel polmone in corso di scompenso cardiaco cronico (CHF), la capacità di chiusura (CC) non è mai stata misurata in tali pazienti.

**Obiettivo dello studio:** Misurare la CC e l'eventuale presenza o assenza di chiusura delle vie aeree insieme alla limitazione al flusso espiratorio (EFL) durante respiro tranquillo in pazienti con CHF.

**Metodi:** In 20 pazienti con CHF e 20 soggetti di controllo sono stati misurati la CC, la EFL, la spirometria, i gas ematici, il controllo della ventilazione e la dispnea.

**Risultati:** Nei pazienti con CHF è stata rilevata una modesta alterazione della ventilazione di tipo restrittivo ma la CC non era significativamente diversa dai controlli. Tuttavia, in gran parte dei pazienti (ma non nei controlli) era presente chiusura delle vie aeree durante respiro tranquillo (vale a dire CC maggiore della capacità residua funzionale [FRC]). Quale conseguenza della maldistribuzione della ventilazione e dell'alterato scambio gassoso la differenza di pressione alveolo-arteriosa per l'ossigeno ( $P(A-a)O_2$ ) era significativamente aumentata nei pazienti con CHF ( $4,3 \pm 1,2$  vs  $2,7 \pm 0,5$  kPa;  $p < 0,001$ ). La  $P(A-a)O_2$  si correlava inoltre con la pressione arteriosa polmonare sistolica ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,03$ ). Nei pazienti con CHF in posizione seduta la EFL era assente. La pressione di occlusione alla bocca 100 ms dopo l'inizio dello sforzo inspiratorio ( $P_{0,1}$ ) espressa come percentuale della massima pressione inspiratoria ( $P_{I,max}$ ) era aumentata insieme alla ventilazione nei pazienti con CHF ( $p < 0,01$  e  $p < 0,005$ , rispettivamente). L'aumento della ventilazione era sostenuto interamente da un aumento di frequenza respiratoria ( $f_R$ ) e comportava una conseguente riduzione di pressione parziale per l'anidride carbonica ( $P_{aCO_2}$ ). La dispnea cronica (misurata con la scala del Medical Research Council [MRC]) si correlava ( $r^2 = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ) con  $f_R$  e  $P_{0,1}/P_{I,max}$ .

**Conclusioni:** Nei pazienti con CHF a riposo la CC non è aumentata ma, a causa della riduzione di FRC, è presente chiusura delle vie aeree durante respiro tranquillo con conseguente maldistribuzione della ventilazione, alterazione dei rapporti ventilazione-perfusione e dello scambio gassoso. La ventilazione è incrementata per aumento di  $f_R$ , mentre la  $P_{I,max}$  è ridotta a fronte di un aumento della  $P_{0,1}$ , con la conseguenza che è presente un maggiore sforzo inspiratorio per ogni respiro ( $P_{0,1}/P_{I,max}$ ). Tali fattori, insieme all'aumentata  $f_R$ , sono gli unici parametri che contribuiscono significativamente all'aumento del punteggio dell'MRC della dispnea.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 2:73-79)

**Parole chiave:** volume di chiusura; ipocapnia; ipossiemia; pressione inspiratoria massima; chiusura vie aeree periferiche

**Abbreviazioni:** CC = capacità di chiusura; CHF = scompenso cardiaco cronico; CV = volume di chiusura; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio; ERS = European Respiratory Society; ERV = volume di riserva espiratoria; EFL = limitazione al flusso espiratorio;  $f_R$  = frequenza respiratoria; FRC = capacità funzionale residua; MRC = Medical Research Council;  $\Delta N_2$  = pendenza del plateau alveolare; NEP = pressione espiratoria negativa;  $P(A-a)O_2$  = differenza di pressione alveolo-arteriosa per l'ossigeno;  $P_{I,max}$  = massima pressione inspiratoria;  $P_{0,1}$  = pressione di occlusione alla bocca dopo 100 ms dall'inizio dello sforzo inspiratorio; Raw = resistenza vie aeree; RV = volume residuo; sGaw = conduttanza specifica delle vie aeree; sPAP = pressione arteriosa sistolica polmonare; TI = tempo inspiratorio; TLC = capacità polmonare totale; TTOT = tempo respiratorio totale; VA = volume alveolare; VC = capacità vitale;  $\dot{V}_E$  = ventilazione minuto; VT = volume corrente.

Collins e coll.<sup>1</sup> hanno segnalato un aumento del rapporto fra volume di chiusura e capacità vitale (CV/VC) nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (CHF), e hanno suggerito che la congestione polmonare e l'edema presenti potessero promuovere la chiusura delle vie aeree periferiche nel polmone. Questo è in accordo con Hughes e Rosenzweig<sup>2</sup> che hanno segnalato come, in preparazioni isolate e perfuse di polmone di cane, il volume di gas intrappolato aumentasse con l'aumentare del contenuto idrico del polmone stesso e come tale fenomeno fosse più spiccato nelle parti inferiori del polmone, nelle quali l'edema polmonare interstiziale era più accentuato all'esame istologico. Essi hanno postulato che l'intrappolamento aereo fosse causato da precoce chiusura delle vie aeree secondaria alla presenza di zone di edema nel tessuto lasso attorno alle vie aeree periferiche extra-alveolari, prima ancora che fosse apprezzabile un cambiamento significativo nello spessore della parete alveolare stessa. Un aumento del rapporto CV/VC, comunque, può essere provocato da un aumento di CV e/o da riduzione della VC. Chiaramente, il fatto che la congestione polmonare e l'edema possano provocare chiusura delle vie aeree periferiche richiede una conferma attraverso la misura diretta della capacità di chiusura (CC = RV + CV, ove RV è il volume residuo). Collins e coll.<sup>1</sup> hanno anche riferito che nei pazienti CHF il CV era maggiore del volume di riserva espiratoria (ERV) con la conseguenza che una ciclica apertura e chiusura delle vie aeree periferiche era presente nei pazienti durante respiro tranquillo. Inoltre, essi hanno suggerito che la conseguente disomogenea distribuzione della ventilazione potrebbe avere provocato un alterato scambio gassoso nel polmone, ma non hanno misurato i livelli ematici dei gas stessi.

In accordo con ciò, in pazienti CHF seduti e in soggetti di controllo abbiamo determinato: (a) il valore di CC; e (b) la presenza o assenza di limitazione al flusso espiratorio (EFL) e di chiusura delle vie aeree durante respiro tranquillo.

\*Da Fisiopatologia Respiratoria (Dott. Torchio, Gulotta, Perboni e Guglielmo), Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino, Italia; Cardiologia (Dott. Greco Lucchina e Montagna), Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino Italia e Meakins-Christies Laboratories (Dr. Milic-Emili), McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

Manoscritto ricevuto il 23 agosto 2005; revisione accettata il 28 ottobre 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Roberto Torchio, MD, Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale San Luigi Gonzaga, I-10043 Orbassano, Torino, Italy; e-mail [rtorchio@inrete.it](mailto:rtorchio@inrete.it)

(CHEST 2006; 129:1330-1336)

### Pazienti

Sono stati studiati 20 pazienti ambulatoriali (18 di sesso maschile) con scompenso cardiaco dovuto a cardiomiopia dilatativa (6 post-ischemica) senza versamento pleurico. Nessun paziente era stato ospedalizzato nei 20 giorni precedenti lo studio. Nessuno era fumatore al momento dello studio, ma 9 erano ex-fumatori. Tutti assumevano diuretici, 15 carvedilolo, 9 digitale, 7 terapia anticoagulante orale (dicumarolo) ed uno dobutamina endovenosa. La classe di Weber era stata determinata da non più di un mese con un test da sforzo cardiopolmonare:<sup>3</sup> 7 pazienti appartenevano alla classe B, 10 alla classe C e alla 3 classe D. Lo scompenso cardiaco era stato definito quale presenza di disfunzione ventricolare, con frazione di eiezione < 0,45 documentata

**Tabella 1—Caratteristiche antropometriche e dati funzionali respiratori di base in posizione seduta nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (CHF) e nei controlli\***

Variabili	Pazienti CHF (n = 20)	Controlli (n = 20)	Valore di p
Sesso			
Maschile	18	18	
Femminile	2	2	
Età, anni	59 ± 11	59 ± 11	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26 ± 3	23 ± 8	NS
Abitudine al fumo			
Non-fumatori	11	11	
Ex-fumatori	9	9	
Frazione di eiezione, %	23 ± 8		
sPAP, mm Hg	46 ± 18		
FVC, % del predetto	82 ± 18	103 ± 11	< 0,001
VC, % del predetto	80 ± 17	103 ± 12	< 0,001
FEV <sub>1</sub> , % del predetto	82 ± 19	105 ± 11	< 0,001
Rapporto FEV <sub>1</sub> /FVC, % del predetto	102 ± 7	105 ± 7	NS
FEF <sub>75</sub> , % del predetto	51 ± 24	78 ± 23	< 0,001
TLC, % del predetto	81 ± 15	97 ± 7	< 0,001
FRC, % del predetto	78 ± 12	93 ± 13	< 0,001
IC, % del predetto	84 ± 20	103 ± 13	< 0,001
ERV, % del predetto	56 ± 23	103 ± 13	< 0,001
RV, % del predetto	88 ± 17	93 ± 11	NS
Rapporto RV/TLC, % del predetto	109 ± 17	96 ± 12	NS
DLCO, % del predetto	69 ± 21	94 ± 11	< 0,001
DLCO/VA, % del predetto	90 ± 23	103 ± 18	NS
Raw, % del predetto	116 ± 46	105 ± 36	NS
sGaw, % del predetto	100 ± 37	96 ± 23	NS
Punteggio MRC	2,2 ± 1	0	
Punteggio Borg	0,5 ± 0,7	0	

\*I valori sono espressi come media ± DS, se non diversamente indicato. BMI = body mass index; sPAP = pressione arteriosa polmonare sistolica; FVC = capacità vitale forzata; VC = capacità vitale; FEV<sub>1</sub> = volume espiratorio forzato nel 1° secondo; FEF<sub>75</sub> = flusso espiratorio forzato dopo espirazione del 75% della capacità vitale forzata; TLC = capacità polmonare totale; FRC = capacità residua funzionale; IC = capacità inspiratoria; ERV = volume di riserva espiratoria; RV = volume residuo; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio; VA = volume alveolare; Raw = resistenza delle vie aeree; sGaw = conduttanza specifica delle vie aeree; MRC = Medical Research Council; NS = non significativo.

da ecocardiografia bidimensionale. Sono stati esclusi i pazienti con associate malattie polmonari, neurologiche o muscolari. La frazione di eiezione e la pressione polmonare sistolica sono state misurate entro le due settimane precedenti lo studio. La frazione di eiezione media era del 23% (range da 9 a 34) (Tabella 1). Venti soggetti normali di controllo (accoppiati per sesso, età e storia di fumo) sono stati studiati con lo stesso protocollo dei pazienti CHF. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale e ciascun soggetto ha fornito il proprio consenso informato alla partecipazione allo studio.

#### Protocollo sperimentale

Il grado di dispnea cronica è stato misurato con la scala del Medical Research Council (MRC) che si basa su sei gradi crescenti (0-5).<sup>4</sup> La dispnea a riposo è stata anche misurata con la scala di Borg modificata, con gradi crescenti da 0 (nessuna) a 10 (massima).<sup>5</sup>

In ogni soggetto sono state eseguite spirometria, pletismografia corporea e determinazione della capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio (DLCO) in posizione seduta. Le resistenze delle vie aeree sono state misurate con pletismografo corporeo (Autobox 2800®; SensorMedics, Yorba Linda, USA), ad una frequenza di "panting" (alimento) <1 Hz. I volumi spirometrici e pletismografici sono stati valutati secondo le linee guida della European Respiratory Society (ERS).<sup>6</sup> La DLCO è stata misurata con uno spirometro a campana Biomedin (Padova, Italia) usando l'elio per determinare il volume alveolare.<sup>6</sup> Come valori predetti di Raw sono stati utilizzati quelli di Peslin e coll.<sup>7</sup> mentre per la DLCO quelli della ERS.<sup>6</sup> In posizione seduta, è stato eseguito il prelievo di sangue arterioso per misurare le pressioni parziali di ossigeno (PaO<sub>2</sub>) ed anidride carbonica (PaCO<sub>2</sub>) (ABL 735; Radiometer, Copenhagen, Danimarca).

Il quadro respiratorio e la pressione di occlusione alla bocca 100 ms dopo l'inizio della inspirazione (P<sub>0,1</sub>),<sup>8</sup> la pressione massima inspiratoria (P<sub>imax</sub>),<sup>9</sup> il volume di chiusura (CV), la closing capacity (capacità di chiusura, CC) e la pendenza del plateau alveolare ( $\Delta N_2$ )<sup>10</sup> sono stati misurati con VMAX 229® (SensorMedics, Yorba Linda, USA) come precedentemente descritto.<sup>8-10</sup> A volume residuo (RV) è stata misurata la P<sub>imax</sub>, in accordo con le raccomandazioni ATS/ERS,<sup>9</sup> come valori predetti sono stati considerati quelli di Black e Hyatt.<sup>11</sup>

Per CV e  $\Delta N_2$  si sono ottenute tre misure accettabili con il test dell'azoto a respiro singolo<sup>11</sup> ed è stata utilizzata come valore finale la media. Il CV è stato espresso in litri e in percentuale della VC misurata durante la manovra. Sommando RV a CV, si è ottenuto il valore di CC, espresso come percentuale della capacità polmonare totale (CC/TLC). Come valori predetti dei rapporti CV/VC e CC/TLC sono stati utilizzati quelli di Buist e coll.<sup>12</sup> Inoltre, da questi rapporti sono stati ricavati i valori assoluti predetti di CV e CC in litri utilizzando i valori predetti di VC e TLC,<sup>6</sup> rispettivamente.

La presenza di limitazione al flusso espiratorio a volume corrente è stata valutata con il metodo della pressione negativa espiratoria (NEP).<sup>13</sup> Una NEP di -5 cm H<sub>2</sub>O è stata applicata con Direc/NEP System 200A (Raytech Instruments®, Vancouver, Canada) 0,2 s dopo l'inizio della espirazione. Le curve flusso-volume ottenute con e senza NEP sono state graficamente sovrapposte ed i pazienti nei quali il flusso espiratorio con la NEP era lo stesso di quello di riferimento sono stati considerati con limitazione al flusso espiratorio a volume corrente (EFL).<sup>13</sup>

La pressione alveolare di ossigeno (PAO<sub>2</sub>) usata per calcolare la differenza di pressione alveolo-arteriosa di O<sub>2</sub> (P(A-a)O<sub>2</sub>) è stata ricavata dalla seguente equazione:  $PAO_2 = [(PB-47) \times FIO_2] - PaCO_2/R$ , ove PB è la pressione barometrica, FIO<sub>2</sub> la concentrazione frazionale di O<sub>2</sub> nell'aria espirata, PaCO<sub>2</sub> è la

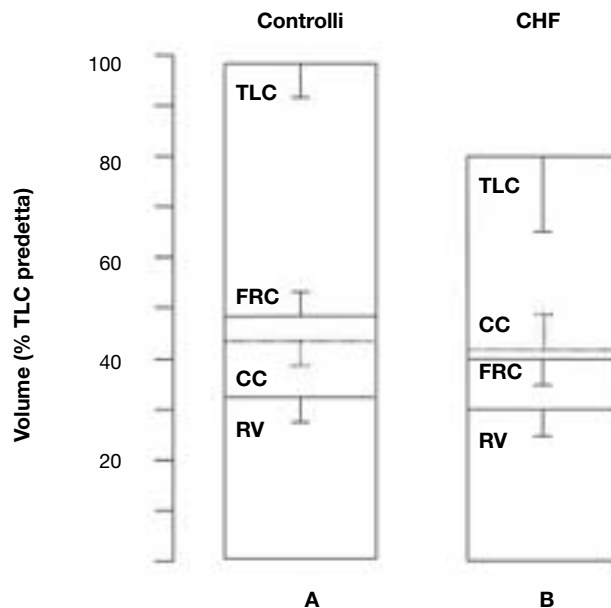


FIGURA 1. Volumi polmonari espressi come percentuale della TLC predetta. Sinistra, A: controlli. Destra, B: pazienti CHF. I valori sono espressi come media  $\pm$  DS (barre). TLC = capacità polmonare totale; CC = capacità di chiusura; FRC = capacità funzionale residua; RV = volume residuo.

pressione parziale di CO<sub>2</sub> nel sangue arterioso e R è il quoziente respiratorio che si è assunto essere pari a 0,8.

#### Analisi statistica

I dati sono presentati come medie  $\pm$  DS. Per le correlazioni del punteggio del MRC viene utilizzato  $\rho$  di Spearman quale coefficiente di correlazione, mentre per gli altri parametri viene utilizzato il test di Pearson. Nell'analisi multivariata è stata utilizzata la correlazione multipla di Pearson anche per il punteggio dell'MRC poiché l'analisi di Poisson era pressoché identica al test di Pearson. Quando indicato è stato poi utilizzato il test *t* di Student per campioni appaiati e per campioni non appaiati per confrontare la significatività nella differenza fra le medie. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando un software statistico (SPSS Statistical Package; SPSS; Chicago, USA).

## RISULTATI

Nella Tabella 1 sono riportati i dati antropometrici e quelli della funzionalità respiratoria di base dei pazienti CHF e dei controlli. Nei controlli, tutti i parametri respiratori erano normali e i punteggi di dispnea dell'MRC e di Borg erano zero, mentre i pazienti CHF manifestavano modesta dispnea a riposo con incremento dei punteggi dell'MRC e di Borg. Nei pazienti CHF il rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC era entro il range di normalità mentre la TLC e le sue suddivisioni erano ridotte. Tale osservazione è riprodotta graficamente nella Figura 1, ove, a scopo comparativo, i volumi sono riportati come percentuale della TLC predetta.<sup>14</sup>

**Tabella 2—Dati funzionali respiratori in tutti i pazienti CHF e nei controlli, suddivisi in ex-fumatori e non fumatori\***

Variabili	Pazienti CHF		Controlli	
	Ex-fumatori (n = 9)	Non fumatori (n = 11)	Ex-fumatori (n = 9)	Non fumatori (n = 11)
TLC, % del predetto	83 ± 16	80 ± 15	94 ± 5	100 ± 8
FRC, % del predetto	80 ± 13	75 ± 12	94 ± 10	92 ± 15
RV, % del predetto	89 ± 17	86 ± 18	98 ± 8	87 ± 11†
FEV <sub>1</sub> , % del predetto	84 ± 20	80 ± 20	98 ± 9	111 ± 9
FEV <sub>1</sub> /FVC, % del predetto	102 ± 7	101 ± 7	107 ± 7	102 ± 8
FEF <sub>75</sub> , % del predetto	47 ± 18	53 ± 30	76 ± 26	80 ± 21
CC, % del predetto	95 ± 16	94 ± 23	102 ± 8	98 ± 12
P(A-a)O <sub>2</sub> , kPa	4,1 ± 1,5	4,5 ± 1,0	2,9 ± 0,6	2,6 ± 0,5

\*I valori sono espressi come media ± DS. Si veda la Tabella 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

†p < 0,05 ex-fumatori vs non fumatori.

Non erano presenti significative differenze nella funzionalità respiratoria fra ex-fumatori e non fumatori sia nei pazienti CHF che nei controlli, tranne che per l'RV (% del predetto) che nei controlli era significativamente (p < 0,05) minore nei non fumatori rispetto agli ex-fumatori (Tabella 2).

L'aumento di Raw e la riduzione di DLCO nei pazienti CHF era probabilmente dovuto principalmente alla ridotta FRC, dato che la conduttanza specifica (sGaw) ed il rapporto DLCO/VA erano entro il range di normalità. Nessuno dei controlli né dei pazienti CHF aveva segni di EFL a respiro tranquillo.

ΔN<sub>2</sub> e CV/VC erano aumentati nei pazienti CHF rispetto ai controlli (Tabella 3). L'aumento di CV/VC era interamente dovuto alla riduzione di VC in quanto non vi era differenza significativa nel valore assoluto di CV fra pazienti CHF e controlli.

Non è stata riscontrata neppure nessuna differen-

za nella CC, sia espressa in litri che in percentuale del predetto. Infatti la CC era mediamente inferiore nei pazienti CHF rispetto ai controlli, seppur in modo non statisticamente significativo. Questo è graficamente visibile nella Figura 1, ove si può anche notare che nei pazienti CHF, la CC era in media maggiore della FRC (CC > FRC in 13 dei 20 pazienti CHF). Al contrario, in tutti i 20 soggetti di controllo la CC era inferiore alla FRC. Sia nei pazienti CHF che nei controlli la CC (% del predetto) non differiva significativamente fra non fumatori ed ex-fumatori (Tabella 2).

La ventilazione a riposo (V̇E) e la P<sub>0,1</sub> erano maggiori nei pazienti CHF rispetto ai controlli (Tabella 4). L'aumento di V̇E era sostenuto da un aumento

**Tabella 3—Pendenza del plateau alveolare (ΔN<sub>2</sub>), volume di chiusura (CV) e capacità di chiusura (CC) nei pazienti CHF e nei controlli\***

Variabili	Pazienti CHF (n = 20)	Controlli (n = 20)	Valore di p
ΔN <sub>2</sub>			
%N <sub>2</sub> /L	3,8 ± 2,7	1,8 ± 1,3	< 0,005
% del predetto	270 ± 151	121 ± 48	< 0,001
CV			
L	0,71 ± 0,25	0,72 ± 0,16	NS
% del predetto	83 ± 24	89 ± 22	NS
Rapporto CV/VC			
%	24 ± 5	19 ± 5	< 0,002
% del predetto	115 ± 28	89 ± 29	< 0,002
CC			
L	2,70 ± 0,71	2,83 ± 0,39	NS
% del predetto	94 ± 20	100 ± 10	NS

\*I valori sono espressi come media ± DS. Si veda la Tabella 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

**Tabella 4—Dati di controllo della ventilazione e valori emogasanalitici nei pazienti CHF e nei controlli\***

Variabili	Pazienti CHF	Controlli	Valore di p
V̇E, L/min	12,9 ± 5,0	10,2 ± 2,7	< 0,005
V <sub>T</sub> , L	0,72 ± 0,23	0,72 ± 0,18	NS
f <sub>R</sub> , min	17,9 ± 5,1	14,2 ± 4,0	< 0,02
V <sub>T</sub> /T <sub>I</sub> , L/s	0,55 ± 0,17	0,40 ± 0,13	< 0,003
Rapporto T <sub>I</sub> /T <sub>TOT</sub>	0,41 ± 0,04	0,41 ± 0,04	NS
P <sub>max</sub>			
cm H <sub>2</sub> O	69 ± 30	87 ± 23	< 0,05
% del predetto	65 ± 28	80 ± 17	< 0,05
P <sub>0,1</sub> , cm H <sub>2</sub> O	2,8 ± 1,1	2,0 ± 0,4	< 0,005
Rapporto P <sub>0,1</sub> /P <sub>max</sub> , %	5,3 ± 4,2	2,5 ± 0,9	< 0,01
PaO <sub>2</sub> , kPa	10,7 ± 1,4	12,0 ± 0,4	< 0,001
PaCO <sub>2</sub> , kPa	4,9 ± 0,4	5,2 ± 0,3	< 0,03
P(A-a)O <sub>2</sub> , kPa	4,3 ± 1,2	2,7 ± 0,5	< 0,001
pH	7,44 ± 0,03	7,40 ± 0,03	< 0,001
Punteggio di Borg	0,5 ± 0,7	0	
Rapporto EFL/NFL	0/20	0/20	
CC > FRC	13/20	0/20	

\*I valori sono espressi come media ± DS, se non diversamente indicato. NFL = pazienti senza limitazione al flusso espiratorio a volume corrente. Si veda la Tabella 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

della frequenza respiratoria ( $fR$ ). Mentre  $V_T/T_I$  era significativamente maggiore nei pazienti CHF (rispecchiando la maggiore  $P_{0,1}$ ),  $T_I/T_{tot}$  era uguale a quello dei controlli. Il rapporto  $P_{0,1}/P_{Imax}$  (%) era, in media, più del doppio nei pazienti CHF rispetto ai controlli, riflettendo in parte l'aumento di  $P_{0,1}$  ed in parte la riduzione di  $P_{Imax}$ .

Come risultato dell'aumentata  $\dot{V}E$ , la  $PaCO_2$  era inferiore nei pazienti CHF rispetto ai controlli.<sup>15-16</sup> La  $PaO_2$  era pure significativamente ridotta nei pazienti CHF rispetto ai controlli mentre la  $P(A-a)O_2$  era aumentata, rispecchiando il fatto che nella maggioranza dei nostri pazienti CHF (13/20) la CC era maggiore della FRC. Questo dato implica la presenza di ciclica chiusura e apertura delle vie aeree periferiche durante il respiro tranquillo con maldistribuzione della ventilazione ed alterato scambio gassoso come mostrato dall'aumento di  $P(A-a)O_2$ . Nei controlli  $P(A-a)O_2$  era correlato principalmente con l'età ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,002$ ), mentre nei pazienti CHF non si correlava con l'età ma con la pressione arteriosa sistolica polmonare (sPAP) ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,03$ ).

È stata rilevata una significativa correlazione del punteggio dell'MRC della dispnea con  $P_{Imax}$ ,  $P_{0,1}/P_{Imax}$ ,  $fR$  e  $PaCO_2$ . In base alla regressione multivariata stepwise, gli unici predittori indipendenti del punteggio dell'MRC erano  $fR$  (bpm) e  $P_{0,1}/P_{Imax}$  (%):

$$MRC = 0,08 + 0,08 fR + 0,14 P_{0,1}/P_{Imax}$$

con  $r = 0,78$ ,  $r^2 = 0,61$  e  $p < 0,001$ .

## DISCUSSIONE

I nuovi dati che questo studio evidenzia nei pazienti CHF (prevalentemente di classe B e C di Weber) sono: (1) la CC non è aumentata; (2) quale conseguenza della ridotta FRC è comunque presente chiusura delle vie aeree durante respiro tranquillo con alterazione dello scambio gassoso; (3) la limitazione al flusso espiratorio a volume corrente è assente; (4) la ventilazione è aumentata a causa di incremento della frequenza respiratoria con conseguente riduzione dei livelli di  $PaCO_2$ ; e (5) la  $P_{Imax}$  è ridotta e, insieme al contemporaneo incremento di  $P_{0,1}$ , ciò implica uno sforzo proporzionalmente maggiore per ogni atto respiratorio ( $P_{0,1}/P_{Imax}$ ). Questi, insieme alla aumentata frequenza respiratoria, rappresentano gli unici fattori che contribuiscono significativamente alla dispnea cronica (punteggio MRC).

### *Volumi polmonari*

In linea con la maggior parte dei precedenti studi,<sup>1,14,17</sup> i nostri pazienti hanno mostrato riduzione di TLC e FRC con normale  $FEV_1/FVC$ . Al contrario, Yap e coll.<sup>14</sup> hanno osservato una significativa ri-

duzione di TLC ma non di FRC. I loro pazienti tuttavia erano studiati precocemente dopo un episodio di scompenso, che può associarsi a presenza di EFL ed iperinflazione dinamica in posizione seduta.<sup>18</sup> Recentemente, Hart e coll.<sup>19</sup> non hanno riscontrato riduzione né di TLC né di FRC in 10 pazienti CHF; metà dei loro pazienti comunque era portatore di CHF secondaria ad ischemia cronica. Nel presente studio, solo il 30% dei pazienti (6/20) manifestava storia di malattia coronarica. La riduzione della FRC (gas), che nei nostri pazienti era mediamente dell'11% della TLC predetta (Figura 1), era probabilmente dovuta alla competizione volumetrica esercitata dai solidi e dai liquidi contenuti nel torace (cardiomegalia, congestione, edema interstiziale, ecc.). Assumendo un'eguale elastanza dei polmoni e della gabbia toracica a FRC, il volume della gabbia toracica avrebbe dovuto presentare una riduzione dell'11% della TLC predetta, cioè di una quantità eguale alla riduzione di FRC (gas).<sup>20</sup> La TLC era invece ridotta più della FRC, in realtà del 19% della TLC predetta. Ciò probabilmente riflette la riduzione nella  $P_{Imax}$  dovuta a (1) espansione della gabbia toracica secondaria all'aumento del volume del cuore e del sangue, (2) ad intrinseca riduzione della forza dei muscoli inspiratori, e (3) ad aumento della pressione di ritorno elastico polmonare legato alla presenza di congestione polmonare<sup>21-22</sup> e/o a fibrosi.<sup>23</sup> Una ridotta forza dei muscoli scheletrici (compresi i muscoli respiratori) è infatti stata documentata nei pazienti CHF da molti autori.<sup>17,24-26</sup> Altre anomalie funzionali, quali l'aumento delle Raw (Tabella 1), probabilmente riflettono principalmente la riduzione del volume di gas toracico presente nei pazienti CHF. Infatti, mentre le Raw sono alterate, la conduttanza specifica (sGaw) è normale.

### *Capacità di chiusura e scambio gassoso*

Nei pazienti CHF Collins e coll.<sup>1</sup> hanno descritto un aumento di CV/VC rispetto ai controlli e, in linea con i precedenti studi,<sup>21-23</sup> hanno suggerito che la congestione polmonare e l'edema potessero promuovere una prematura chiusura delle vie aeree periferiche. Nei nostri pazienti CHF, il rapporto CV/VC era significativamente aumentato ma il CV era nella norma. Ciò implica che l'aumento di CV/VC sia interamente dovuto a ridotta VC. Inoltre, non era presente differenza nella CC fra controlli e pazienti CHF, indicando che nei nostri pazienti non c'era "chiusura prematura delle vie aeree". Infatti, nei pazienti CHF la CC era addirittura minore dei controlli (seppur non significativamente). Questo può riflettere il fatto che un certo grado di fibrosi polmonare<sup>23</sup> e/o congestione vascolare<sup>21-22</sup> può rendere le vie aeree meno sensibili alla compressione dinami-

ca. In accordo con Collins e coll.,<sup>1</sup> nella maggior parte (13/20) dei nostri pazienti, la CC era maggiore della FRC, vale a dire che durante il respiro tranquillo era presente ciclica apertura e chiusura delle vie aeree con conseguente maldistribuzione della ventilazione e rischio di danno meccanico delle vie aeree periferiche.<sup>27</sup> Inoltre, come conseguenza della maldistribuzione della ventilazione, la PaO<sub>2</sub> era ridotta con elevata P(A-a)O<sub>2</sub> (Tabella 4).

$\Delta N_2$  era aumentato nei pazienti CHF, confermando ulteriormente la presenza di disomogeneità nel mixing alveolare. Tuttavia, non è chiaro se l'alterazione di  $\Delta N_2$  risulti da una accentuazione della disomogeneità gravità-dipendente nel polmone, o se sia espressione di differenze locali nelle proprietà elastiche delle pareti alveolari.<sup>11</sup> Nei pazienti CHF con ipertensione polmonare cronica ed edema, le strutture dei capillari polmonari e lo spazio perivasale subiscono un rimodellamento che può alterare le loro proprietà elastiche.<sup>22</sup> Il rimodellamento a livello della membrana alveolo-capillare può anche contribuire all'alterazione della DLCO (Tabella 1). Infatti, nei pazienti CHF è segnalata una ridotta capacità di diffusione alveolo-capillare legata alla conduttanza di membrana (DM) che è inversamente proporzionale alla resistenza vascolare polmonare.<sup>28</sup> Questo può spiegare il fatto che nei nostri pazienti i valori di DLCO normalizzati per il volume alveolare (VA) (DLCO/VA), pur entro il range di normalità, fossero modestamente inferiori rispetto ai controlli.

### *Ventilazione e quadro respiratorio*

In linea con i precedenti studi,<sup>15-17</sup>  $\dot{V}E$  era aumentata nei pazienti CHF con conseguente riduzione di PaCO<sub>2</sub>. L'aumento di  $\dot{V}E$  era interamente legato ad aumento della  $fR$ , dato che VT era uguale a quello rilevato nei controlli.

In linea con Ambrosino e coll.,<sup>17</sup> il rapporto TI/TTOT non era differente fra controlli e pazienti CHF, mentre il drive inspiratorio, come deducibile dai valori di P<sub>0,1</sub> e VT/TI, era significativamente maggiore nei pazienti CHF. Il meccanismo dell'aumento del drive inspiratorio nei cardiopatici non è chiaro. Si può comunque notare che, nonostante l'aumento di P<sub>0,1</sub> e VT/TI e la riduzione di P<sub>Imax</sub>, i pazienti CHF hanno un normale VT a riposo. Nello scompenso cardiaco, la compliance polmonare è ridotta a causa di edema o fibrosi<sup>21-23</sup> e in queste condizioni i muscoli respiratori dovrebbero tendere a conservare energia riducendo il VT ed incrementando la  $fR$ . Una possibile spiegazione dell'incremento di drive inspiratorio centrale senza riduzione del VT potrebbe essere rappresentata da una differente lunghezza operativa delle fibre del diaframma.<sup>29</sup> I pazienti CHF hanno polmoni più piccoli ed una maggiore lunghezza a

riposo dei loro diaframmi, fatto che potrebbe risultare in una maggiore capacità di generare forza per lo stesso output nervoso durante respiro tranquillo.<sup>29</sup> Questo implicherebbe comunque un maggiore sforzo inspiratorio con muscoli più deboli, conducendo ad un aumento del punteggio di dispnea a riposo.

### *Dispnea*

I valori a riposo di P<sub>0,1</sub>/P<sub>Imax</sub> e di  $fR$  erano i soli predittori significativi di dispnea cronica (punteggio MRC). Infatti, P<sub>0,1</sub>/P<sub>Imax</sub> (%) e  $fR$  potevano spiegare il 61% della varianza del punteggio MRC. E proprio ciò suggerisce che l'aumentato carico respiratorio (come implicato dagli elevati valori di P<sub>0,1</sub>/P<sub>Imax</sub> e  $fR$ ) sia la principale causa di dispnea nel paziente CHF.

Molti studi non sono stati in grado di mostrare la presenza di relazioni dirette fra dispnea e dati di funzione cardiaca quali la pressione di incuneamento polmonare (wedge).<sup>30-32</sup> Nel presente studio, né il punteggio dell'MCR né quello di Borg della dispnea si correlano a riposo con la sPAP e la frazione di eiezione. D'altro canto, molti studi precedenti hanno suggerito quale causa di dispnea ed intolleranza all'esercizio<sup>19,32,33</sup> proprio l'aumentato carico dei muscoli inspiratori in rapporto alle capacità dei muscoli inspiratori stessi. D'altro canto, McParland e coll.<sup>25</sup> hanno osservato che nei pazienti sia P<sub>Imax</sub> che la massima pressione espiratoria (P<sub>Emax</sub>) erano ridotte, essendo entrambe correlate con la dispnea durante le comuni attività diurne. I presenti risultati confermano la nozione che la forza inspiratoria ed il sovraccarico svolgano un ruolo significativo nello scatenare la dispnea, come si evince dalla significativa relazione fra i livelli di punteggio dell'MRC e i valori a riposo di P<sub>0,1</sub>/P<sub>Imax</sub> (%) e  $fR$  (Eq. 1). Comunque, la relazione fra questi parametri ed i meccanismi di genesi della dispnea durante esercizio nei pazienti CHF rimangono oggetto di studio ulteriore.

L'assenza di EFL in posizione seduta nello scompenso cardiaco cronico non è sorprendente.

EFL è stata descritta in una piccola percentuale di pazienti con scompenso cardiaco acuto.<sup>18,34</sup> Per contro, EFL è frequentemente osservata in questi pazienti in posizione supina (nella quale si correla con la presenza di ortopnea) e può regredire dopo appropriata terapia.<sup>34</sup> La riduzione di ERV secondaria a riduzione di FRC (legata alla cardiomegalia ed alla congestione vascolare) può ridurre la riserva espiratoria predisponendo alla EFL. Nei pazienti CHF, i diametri cardiaci e la congestione vascolare sono in genere inferiori a quanto non sia nello scompenso acuto e questo può spiegare perché fra i nostri pazienti con CHF nessuno presentasse EFL in posizione seduta.

In conclusione, il presente studio mostra che nei pazienti con CHF, in confronto ai soggetti di controllo, la CC non cambia mentre la FRC si riduce. Proprio a causa della ridotta FRC, in molti pazienti compare chiusura delle vie aeree durante respiro tranquillo, con maldistribuzione della ventilazione ed alterato scambio gassoso nel polmone che provocano riduzione di PaO<sub>2</sub> ed aumento di P(A-a)O<sub>2</sub>. L'alterazione nello scambio gassoso è parzialmente compensata da un aumento della ventilazione polmonare che si associa ad aumento dello sforzo inspiratorio per aumento della frequenza respiratoria. Dato che la P<sub>imax</sub> è ridotta, l'associazione di aumentato sforzo inspiratorio a fronte di ridotta forza muscolare potenziale può spiegare il fatto che i pazienti CHF lamentino sia dispnea a riposo (punteggio di Borg) sia dispnea durante attività (punteggio di MRC).

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Collins JV, Clark TJK, Brown J. Airway function in healthy subjects and patients with left heart disease. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49:217–228
- 2 Hughes M, Rosenzweig DY. Factors affecting trapped gas volume in perfused dog lungs. *J Appl Physiol* 1970; 29:332–339
- 3 Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982; 65:1213–1223
- 4 Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1999; 54:581–586
- 5 Borg G. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377–381
- 6 Quanjer PhH, Tammeling JE, Cotes OF, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal; official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 6:5–40
- 7 Peslin R. Resistance. In: Milic-Emili J, Lucangelo U, Pesenti A, et al, eds. *Basics of respiratory mechanics and artificial ventilation*. Milano, Italy: Springer-Verlag, 1999; 37–57
- 8 Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975; 23:181–199
- 9 American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:518–624
- 10 Buist AS, Ross BB. Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1078–1087
- 11 Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:696–702
- 12 Buist AS, Ross BB. Predicted value for closing volume using a modified single breath nitrogen test. *Am Rev Respir Dis* 1979; 107:744–751
- 13 Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, et al. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995; 8:306–313
- 14 Yap JCH, Moore DM, Cleland JGF, et al. Effect of supine posture on respiratory mechanics in chronic left ventricular failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1285–1291
- 15 Buller NP, Poole-Wilson PA. Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1990; 63:281–283
- 16 Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1326–1332
- 17 Ambrosino N, Opasich C, Crotti P, et al. Breathing pattern, ventilatory drive and respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J* 1994; 7:17–22
- 18 Duguet A, Tantucci C, Lozinguez O, et al. Expiratory flow limitation as a determinant of orthopnea in acute left heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:690–700
- 19 Hart N, Kearney MT, Pride NB, et al. Inspiratory muscle load and capacity in chronic heart failure. *Thorax* 2004; 59:477–482
- 20 Agostoni E, Hyatt RE. Static behavior of the respiratory system. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of physiology: the respiratory system; mechanics of breathing*. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986; 113–130
- 21 Frank NR. Influence of acute pulmonary congestion on recoiling force of excised cat's lung. *J Appl Physiol* 1959; 14:905–908
- 22 Evans SA, Watson L, Cowley AG, et al. Static lung compliance in chronic heart failure: relation with dyspnoea and exercise capacity. *Thorax* 1995; 50:245–248
- 23 von Basch S. Ueber eine function des capillardruckes in den lungenalveoli. *Wien Med Blatter* 1887; 10:465–467
- 24 Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001; 103:2153–2158
- 25 McParland C, Krishnan B, Wang Y, et al. Inspiratory muscle weakness and dyspnoea in chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 148:467–472
- 26 Witt C, Borges AC, Haake H, et al. Respiratory muscle weakness and normal ventilatory drive in dilative cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18:1322–1328
- 27 Milic-Emili J. Does mechanical injury of the peripheral airways play a role in the genesis of COPD in smokers? *COPD* 2004; 1:85–92
- 28 Puri S, Baker BL, Dutka DP, et al. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. *Circulation* 1995; 91:2769–2774
- 29 Banzett RB, Mead J. Reflex compensation for changes in operational length in inspiratory muscles. In: Roussos C, Macklem PT, ed. *The thorax: vital pump*. New York, NY: Marcel Dekker, 1985; 595–605
- 30 Sullivan M, Higginbotham M, Cobb F. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988; 77:552–559
- 31 Fink L, Wilson J, Schwartz D. Relation between hemodynamic and ventilatory responses in determining exercise capacity in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57:249–253
- 32 Mancini DM, Henson D, LaManca J, et al. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 86:909–918
- 33 Hughes PD, Hart N, Hamnegard CH, et al. Inspiratory muscle relaxation rate slows during exhaustive treadmill walking in patients with chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1400–1403
- 34 Boni E, Bezzi M, Carminati M, et al. Expiratory flow limitation is associated with orthopnea and reversed by vasodilators and diuretics in left heart failure. *Chest* 2005; 128:1050–1057