

Scompenso cardiaco cronico e laboratorio di fisiopatologia respiratoria

Roberto Torchio, Joseph Milic-Emili

Cuore e polmoni: due coinquilini nello spazio toracico

Nei pazienti con scompenso cardiaco il contenuto aereo del polmone è ridotto [1,2]. Tale riduzione è imputabile alla presenza di una maggiore quantità di sostanze non gassose nel torace e ciò provoca da un lato una competizione fra volume di gas toracico e volume del cuore e dei grossi vasi, d'altro lato un'alterazione della compliance polmonare secondaria ad un aumento di contenuto di liquido del parenchima [3,4]. L'aumento di volume del cuore e dei grossi vasi, presente nello scompenso, e l'imbibizione del tessuto polmonare alterano la meccanica respiratoria che a sua volta, attraverso alterazioni del pre- e del post-carico, condiziona la portata cardiaca.

Alterazione dei volumi polmonari

Nello scompenso, i test di funzionalità respiratoria evidenziano alterazioni della ventilazione di tipo restrittivo (Figura 1), con riduzione della capacità polmonare totale (TLC), associata a riduzione della capacità residua funzionale (FRC) correlata al grado di scompenso e alla cardiomegalia [4]. Nello scompenso cronico è inoltre segnalata [4,5] una riduzione della forza dei muscoli scheletrici, inclusi quelli respiratori, di origine multifattoriale, e tale debolezza muscolare può ulteriormente contribuire alla riduzione dei volumi polmonari.

In queste condizioni la distribuzione della ventilazione polmonare è disomogenea, come rilevabile dalla alterazione di parametri quale il plateau alveolare dell'azoto (ΔN_2) durante test del singolo respiro d'azoto (SBN₂) [4]. Particolare interesse riveste inoltre la misurazione, durante SBN₂, del volume di

chiusura o "closing volume" (CV) cioè del volume polmonare al quale le piccole vie aeree iniziano a chiudersi durante SBN₂ [6]. Vi è discussione in letteratura sul significato della fase IV del SBN₂ e, più precisamente, se la genesi del fenomeno che provoca la fase IV nel SBN₂ sia legato solamente a vera e propria chiusura delle vie aeree o anche a flusso-limitazione o deformazione del tessuto polmonare [6-8]. Va comunque ritenuto che dal punto di vista pratico, qualunque sia la interpretazione del fenomeno osservato, la sua comparsa testimonia la presenza di una alterazione della distribuzione della ventilazione.

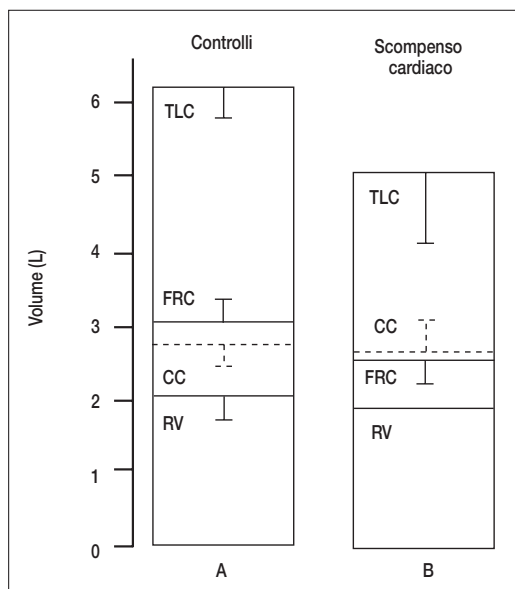


Figura 1: Volumi polmonari in litri: A) valori osservati nei controlli; B) valori osservati nei pazienti CHF. Valori come media + 1 SD (barre). TLC = capacità polmonare totale; FRC = capacità residua funzionale; RV = volume residuo; CC = capacità di chiusura. Adattato da Torchio et al⁹.

Nello scompenso cardiaco il CV è normale come valore assoluto ma, data la riduzione della volumetria totale, il rapporto CV - capacità vitale (CV/VC) è aumentato [2,9]. Per questo, diversamente da ciò che avviene nel soggetto normale, la closing capacity [CC = CV + volume residuo (RV)] è spesso maggiore della FRC, con l'importante conseguenza che durante il respiro tranquillo parte delle vie aeree ciclicamente subisce apertura e chiusura o si trova ad essere flusso-limitata con conseguente disomogenea distribuzione della ventilazione stessa (Figura 1).

L'importanza della alterazione dei volumi polmonari per lo scambio gassoso

In presenza di fenomeni di chiusura o flusso-limitazione espiratoria a volume corrente (EFL) delle vie aeree (CC>FRC), alcune vie aeree possono rimanere chiuse o flusso-limitate per tutta la durata del ciclo respiratorio, mentre altre possono esserlo solo durante parte del ciclo. Alcune vie aeree di conseguenza risulteranno completamente non ventilate ed altre mal ventilate in diversa misura. A dimostrazione di ciò, il rapporto CV/VC è correlato a riposo [9] con la differenza alveolo-arteriosa per l'O₂. La maldistribuzione della ventilazione e l'alterazione degli scambi intrapolmonari dei gas dovute alla presenza di CC>FRC è comune a molte patologie quali l'obesità [10], la scoliosi idiopatica [11], le lesioni midollari spinali [12] e compare inoltre durante anestesia [13]. La chiusura delle vie aeree e la EFL, con la conseguente ipossiemia osservate nell'obesità [14,15] e durante l'anestesia sono state attribuite proprio a questo meccanismo. Un ruolo fondamentale in questo fenomeno viene poi svolto dall'età. In uno studio [9] su 20 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico (CHF, chronic heart failure), di età media (±SD) 59±11 anni. In posizione seduta, la CC era maggiore della FRC in 13 pazienti ed era molto prossima alla FRC negli altri 7; il loro gradiente alveolo-arterioso di PO₂ era superiore alla norma e correlava significativamente con la differenza tra CC e FRC.

In posizione supina la CC era maggiore della FRC in 19 pazienti (19/20), e 12 di loro mostravano anche EFL a volume corrente [4]. Al contrario, in posizione seduta la EFL a volume corrente era assente in tutti i 20 pazienti con CHF.

Dal punto di vista funzionale dunque, la CC è importante tanto quanto gli altri volumi polmonari e la Figura 2 mostra i cambiamenti di questi volumi con l'età (range: da 20 a 80 anni) in un uomo normale seduto (altezza: 1,7 m). I volumi convenzionali sono stati predetti secondo l'ERS [16] e la CC secondo Buist et al. [17]. In questa figura sono da notare due importanti caratteristiche:

- 1) soltanto la CC e il RV mostrano una spiccata dipendenza dall'età. L'incremento del RV, che essenzialmente eguaglia quello della CC, probabilmente riflette soprattutto l'aumento dell'estensione della chiusura delle vie aeree e l'intrappolamento del gas a RV dovuto all'aumento della CC; e
- 2) la differenza tra CC e FRC diminuisce progressivamente con l'età.

L'incremento della CC con l'età è espressione sia della perdita di ritorno elastico polmonare, sia della diminuita resistenza al collasso da parte delle vie aeree periferiche [6] poiché la CC aumenta con l'età più della FRC, nel tempo si osserva una progressiva riduzione della differenza FRC-CC (Δ FRC-CC).

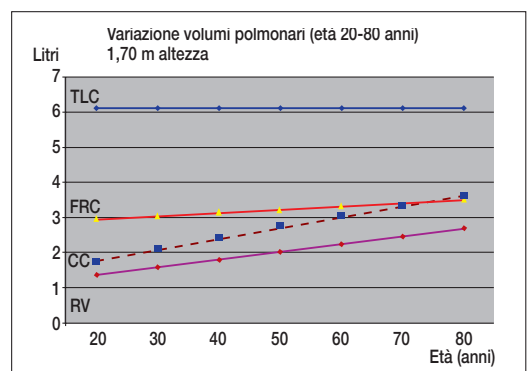


Figura 2: Volumi polmonari in funzione dell'età per un soggetto maschio normale (altezza: 1,7 m). TLC = capacità polmonare totale; FRC = capacità residua funzionale; RV = volume residuo; CC = capacità di chiusura. I volumi polmonari convenzionali sono da Quanjer [16], la CC da Buist [17]. Adattato da Milic-Emili et al⁶.

In posizione seduta, la CC diventa maggiore della FRC ad un'età di circa 75 anni (Figura 4); in decubito supino, invece, la CC diventa maggiore della FRC molto più precocemente (~44 anni) a causa della riduzione della FRC gravità-dipendente. La riduzione della Δ FRC-CC con l'età rende gli anziani più suscettibili alla chiusura e alla EFL a volume corrente delle vie aeree, soprattutto in clinostatismo. Di conseguenza, sono sufficienti riduzioni della FRC e/o aumenti della CC molto più modesti per provocare questo fenomeno nei cardiopatici anziani piuttosto che nei soggetti giovani [4].

Alterazione dello scambio gassoso: capacità di diffusione per il CO

I fattori coinvolti nella diffusione di ossigeno sono, come già visto, il rapporto della ventilazione alveolare/perfusione capillare polmonare, le proprietà fisiche dell'interfaccia alveolo-capillare, il volume ematico capillare (V_c), la concentrazione di emoglobina e la velocità di reazione tra ossigeno ed emoglobina. In accordo con quanto proposto da Roughton e Forster [18] il trasferimento dei gas attraverso la membrana alveolare dipende dalla conduttanza alveolare di membrana (D_M) e dalla componente eritrocitaria che si basa sulla velocità di reazione del gas con l'emoglobina e sul V_c disponibile per gli scambi gassosi. La diffusione per il monossido di carbonio (D_{LCO}), valutata mediante la tecnica del respiro singolo, per questo è correntemente utilizzata come indice di capacità diffusoria del polmone.

Nell'insufficienza cardiaca si assiste, parallelamente alla severità della patologia, ad un aumento della resistenza che i gas incontrano a diffondere [19] con alterazione della D_{LCO} per aumento della resistenza della membrana alveolo-capillare alla diffusione dei gas. La conduttanza alveolare di membrana (D_M) e il volume ematico capillare sono i determinanti principali della diffusione dei gas. Nell'insufficienza cardiaca è stato documentato a più riprese che a una riduzione di D_M corrisponde un incremento compensatorio di volume ematico capillare. Nell'ambito della sindrome, le variazioni in D_M risultano un

indicatore sensibile del sottostante danno d'organo, con un potere prognostico indipendente sulla sopravvivenza [20] e un ruolo significativo nel contribuire a limitare la tolleranza all'esercizio.

Drive respiratorio e iperventilazione a riposo

L'insufficienza cardiaca è spesso associata ad iperventilazione [21]. Tale aumento della ventilazione è legato a complessi meccanismi e viene mediato da aumento della risposta dei chemorecettori centrali, insieme ad aumento della risposta rapida dei chemocettori periferici [22]. A riposo infatti il drive respiratorio è aumentato. Tale drive può essere valutato indirettamente misurando la pressione di occlusione alla bocca [23] ($P_{0.1}$), oppure può essere valutato direttamente misurando l'incremento di ventilazione durante rebreathing del CO_2 per la risposta centrale [24], o single breath del CO_2 per quella dei recettori periferici [25].

Numerosi studi hanno documentato che la iperventilazione è prevalentemente sostenuta da un aumento della frequenza respiratoria (F_R) [26]. Delle due componenti della F_R , è principalmente la fase espiratoria che tende a ridursi significativamente con l'aumento della ventilazione [27]. L'aumento della pressione elastica polmonare con il conseguente ridursi della compliance, presenti nello scompenso cardiaco, condizionano un pattern respiratorio con basso volume corrente ed aumento della F_R più vantaggioso dal punto di vista energetico. È ovvio che in questo modo si provochi una riduzione del volume corrente con aumento del rapporto V_D/V_T . Un altro meccanismo che può provocare un aumento del V_D/V_T nell'insufficienza respiratoria è costituito dal ristagno di fluidi negli spazi peribronchiali delle piccole vie aeree [27] a seguito dell'aumento della pressione polmonare da incuneamento [28]. L'aumento della ventilazione nel cardiopatico è dunque almeno in parte causata da aumento della ventilazione dello spazio morto funzionale (VD/VT), secondaria ad una riduzione della perfusione o ad un aumento della ventilazione.

Iperventilazione durante esercizio e prognosi

La ventilazione è aumentata nei pazienti affetti da scompenso cardiaco anche durante attività fisica [26]. Tale fenomeno si manifesta attraverso meccanismi mediati da diversi fattori tra cui un aumento della quantità di CO_2 prodotta dall'organismo, verosimilmente a causa del precoce ricorso energetico a fonti anaerobiche [26], e dall'aumento dello spazio morto funzionale come sopra esposto.

Per valutare in modo semplice la presenza di iperventilazione durante esercizio viene utilizzato il test da sforzo cardiopolmonare. Uno dei parametri derivati valutati durante il test è lo slope V'_E/V'_{CO_2} (Figura 2), ovvero il rapporto tra la ventilazione sviluppata e la quantità di CO_2 prodotta. Tale parametro risulta essere incrementato nei pazienti con scompenso cardiaco, è modificabile dalla terapia e si è dimostrato predittore noninvasivo di sopravvivenza più di altri parametri tradizionalmente considerati indici di buona performance cardiaca come il $V_{\text{O}_2\text{max}}$ [28]. In molti casi di cardiopatia grave può poi comparire respiro periodico sotto sforzo [29]. Tale fenomeno è legato sia alla instabilità dei sistemi di feed back, in presenza di elevati tempi di circolo, sia all'incrementata risposta chemorecettoriale alle variazioni di O_2 e CO_2 [25]. La presenza di respiro periodico durante esercizio è associata a peggioramento della prognosi [30,31]. Proprio lo studio dell'insieme di questi fenomeni aiuta a comprendere la genesi della dispnea cronica di questi pazienti [4].

Infatti la dispnea, che spesso causa precoce interruzione dell'esercizio fisico è determinata in primo luogo dalle alterazioni strutturali e funzionali del polmone reso più rigido dall'accumulo di fluido negli spazi interstiziali, peribronchiali e vascolari, [26,27] ma anche dalla comparsa di esaurimento della forza dei muscoli inspiratori [32] ed infine da riflessi metabolici e meccanici che originano negli spazi extravascolari riempiti di fluido o a seguito di distensione del letto venoso periferico [33].

FASTERAS

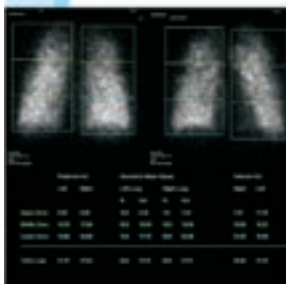
Kit per scintigrafia da ventilazione specifica (per unità di volume polmonare)

Un sistema innovativo e affidabile per valutare la funzione polmonare attraverso la scintigrafia da ventilazione.

FASTERAS unisce la praticità e la facilità d'uso, in completa sicurezza, alla velocità di somministrazione di prodotti radioattivi aerosolizzati.

FASTERAS è un sistema alternativo rispetto ai sistemi tradizionali. FASTERAS permette di ottenere delle immagini ad alta definizione impiegando pochi minuti per la somministrazione e, soprattutto, riduce in maniera sensibile (da 2 a 3 volte) l'esposizione alle radiazioni.

FASTERAS riduce l'impatto a carico delle prime vie aeree e dei grossi bronchi e favorisce la sedimentazione periferica delle particelle aerosolizzate.



Attraverso un sistema per l'elaborazione delle immagini ventilato-perfusorie è possibile

- Valutare quantitativamente la distribuzione della ventilazione e della perfusione nei tre settori di interesse (perdita del gradiente fisiologico)
- Valutare quantitativamente il rapporto ventilazione-perfusione (V/Q) regionale

CAMPI DI IMPIEGO CLINICO

- Valutazione della compromissione funzionale in pz con: BPCO (bronchite cronica, enfisema, Asma), interstiziopatie, mal. congenite (FC) e non (S. McLeod)
- Valutazioni preoperatorie per la Chirurgia Toracica
- Diagnosi di EP



Alterazione della ventilazione polmonare nel sonno

Anche durante il sonno nel paziente con scompenso cardiaco è frequente il manifestarsi di respiro periodico e possono manifestarsi delle apnee centrali (CSA) [34]. Tale fenomeno pare correlato ad una variazione della soglia apnoica per la CO₂ (per aumento e della risposta chemorecettoriale che peraltro perde la sua normale regolazione) ed è associato al prolungato tempo di circolo presente in questi pazienti. Spesso durante il sonno, anche a causa della posizione supina, essi hanno un ulteriore deterioramento della funzione sistolica con un aumento delle pressioni del piccolo circolo con ulteriore incremento della iperventilazione. La comparsa di CSA è inoltre correlata agli elevati livelli pressori del circolo polmonare [35] ed è associata ad incremento della attività simpatica [36]. La presenza di CSA, specie se associata ad un aumento del volume dell'atrio sinistro, è considerata oggi un fattore indipendente di mortalità nel cardiopatico [30]. Per questo il laboratorio di Fisiopatologia Respiratoria può, con un esame polisonnografico, contribuire alla diagnosi e fornire dati utili a prevedere la sopravvivenza nei pazienti cardiopatici. La ottimizzazione della terapia farmacologica (con impiego di beta-bloccanti e spironolattone) in prima battuta, e poi ossigenoterapia e CPAP sono in grado di dimezzare ma, purtroppo, non di abolire gli eventi respiratori nella maggior parte dei pazienti. Il trattamento dei disturbi del sonno potrebbe in sostanza ridurre la mortalità di questi pazienti [37]. Infatti nuove modalità di ventilazione (Bilevel servo-assistito) hanno dimostrato un'efficacia notevole in brevi trial e sono in corso studi a lungo termine per verificare se la rimozione di CSA durante il sonno in questi pazienti possa comportare un beneficio anche in termini di sopravvivenza [37].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Demedets M, Sniderman A, Utz G, Palmer WH, Becklake MR. Lung volumes including closing volume, and arterial blood gas measurements in acute ischaemic left heart failure. *Bull Physiopathol Respir* 1974 Jan-Feb;10:11-25.
- [2] 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.
- [3] Agostoni P.G, Cattadori G, Guazzi M, Palermo P, Bussotti M, Marenzi G. Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in patients with heart failure *Am Heart J*. 2000 Nov;140: E24.
- [4] Torchio R, Gulotta C, Greco-Lucchina P Alberto Perboni, Luigina Avonto, Heberto Ghezzi, Joseph Milic-Emili. Orthopnea and tidal expiratory flow-limitation in chronic heart failure. *CHEST* 2006;130:472-479.
- [5] McParland C, Krishnan B, Wang Y, Gallagher CG. Inspiratory muscle weakness and dyspnoea in chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992;148:467-472.
- [6] Milic-Emili J, Torchio R, D'Angelo E. Closing volume: a reappraisal (1967-2007). *Eur J Appl Physiol* 2007;99:567-583.
- [7] Rodarte JR, Hyatt RE, Cortese DA. Influence of expiratory flow on closing capacity at low expiratory flow rates. *J Appl Physiol* 1975;39:60-65.
- [8] Kitaoka H, Kawase I. A novel interpretation of closing volume based on single-breath nitrogen washout curve simulation. *J Physiol Sci*. 2007; 57:367-76.
- [9] Torchio R, Gulotta C, Greco-Lucchina P, Perboni A, Montagna L, Guglielmo M, Milic-Emili J. Closing capacity and gas exchange in chronic heart failure. *Chest* 2006;129:1330-1336.
- [10] Holley HS, Milic-Emili J, Becklake MR, Bates DV. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. *J Clin Invest* 1967;46:475-481.
- [11] Bjure J, Grimby G, Kasalicky J, Lindh M, Nachemson A. Respiratory impairment and airway closure in patients with untreated idiopathic scoliosis. *Thorax* 1970;25:451-456.
- [12] Bake B, Fugl-Meyer AR, Grimby G. Breathing patterns and regional ventilation distribution in tetraplegic patients and in normal subjects. *Clin Sci* 1972; 42:117-128.
- [13] Hedenstierna G. Alveolar collapse and closure of airways: regular effects of anaesthesia. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23:123-129.
- [14] Pankow W, Podszus T, Gutheil T, Penzel T, Peter J, Von Wichert P. Expiratory flow limitation

and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. *J Appl Physiol* 1998;85:1236-1243.

[15] Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest* 2001;119:1401-1408.

[16] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. 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 Resp J* 1993;16:5-40.

[17] Buist AS, Ross BB. Predicted values for closing volumes using a modified single breath nitrogen test. *Am Rev Respir Dis* 1973;107:744-752.

[18] Roughton FJW, Forster FE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in human lung, with special reference to true diffusing capacity of blood in lung capillary. *J Appl Physiol* 1957; 11: 290-302.

[19] Puri S, Baker BL, Dutka DP, Oakley CM, Hughes JM, Cleland JG. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. Its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation* 1995; 91: 2769-74.

[20] Guazzi M, Pontone G, Brambilla R, Agostoni PG, Reina G. Alveolar-capillary membrane conductance: a novel prognostic indicator in heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 467-76.

[21] Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988;77:552-559.

[22] Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, Naughton MT. Peripheral and Central Ventilatory Responses in Central Sleep Apnea with and without Congestive Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2194-2200

[23] Ambrosino N, Opasich C, Crotti P, Cobelli F, Tavazzi L, Rampulla C. Breathing pattern, ventilatory drive and respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J*, 1999;7: 7-22.

[24] Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med*. 1967;16:20-32.

[25] McClean PA, Philipson EA, Martinez D, Zamel N. Single breath of CO₂ as a clinical test of the peripheral chemoreflex. *J Appl Physiol*. 1988;64:84-89.

[26] Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, Belardinelli R, Koike A, Lubarsky L, Agostoni PG. Lung Function and Exercise Gas Exchange in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1997;96:2221-2227.

[27] Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, Rodarte JR, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol* 2002;92:1409-1416.

[28] Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, Lauer MS. Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation*. 1999;100:2411-2417.

[29] Piepoli MF, Ponikowski PP, Volterrani M, Francis D, Coats AJ. Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in CHF: do Cheyne and Stokes have an important message for modern-day patients with heart failure? *Eur Heart J* 1999;20:946-953.

[30] Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A., Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure prognostic importance and interdependence. *Circulation* 2006;113:44-50.

[31] Bradley TD, Floras JS: Sleep Apnea and Heart Failure Part II: Central Sleep Apnea *Circulation*. 2003;107:1822-1826.

[32] Minotti JR, Pillay P, Chang L, Wells L, Massie BM. Neurophysiological assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1992;86:903-908.

[33] Haouzi P, Hill JM, Lewis BK, Kaufman MP. Responses of group III and IV muscle afferents to distension of the peripheral vascular bed. *J Appl Physiol* 1999;87:545-553.

[34] Bradley TD, Floras JS. Sleep Apnea and Heart Failure Part II: Central Sleep Apnea *Circulation*. 2003;107:1822-1826

[35] Solin P., Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation*. 1999;99:1574-1579.

[36] Mansfield D, Kaye DM, Brunner La Rocca H, Solin P, Esler MD, Naughton MT. Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central sleep apnea is due to heart failure severity. *Circulation*. 2003;107:1396-400.

[37] Arzt M, Bradley D. Treatment of Sleep Apnea in Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1300-1308, 2006.