

# Nuovi concetti nell'interpretazione della risposta cardiovascolare e respiratoria all'esercizio fisico acuto. Implicazioni nello scompenso cardiaco cronico

Massimo Francesco Piepoli

Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile Polichirurgico, Piacenza

*Key words:*

**Autonomic control;  
Cardiopulmonary  
exercise test;  
Neural reflexes;  
Ventilation.**

Exercise provides a powerful stress that permits the study of the regulation of the cardiovascular and respiratory systems under rigorously and highly reproducible conditions. In this review the cardiopulmonary adjustments to acute exercise loads and control mechanisms operating in normal subjects have been reviewed. A comparison with the responses of chronic heart failure has been made with the aim of highlighting the origin of reduced exercise tolerance and early occurrence of dyspnea, characteristic features of this syndrome. The clinical and therapeutic implications of cardiopulmonary exercise test are discussed.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (9): 1148-1159)

Ricevuto il 24 gennaio 2000; nuova stesura il 28 marzo 2000; accettato il 10 aprile 2000.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Massimo Francesco Piepoli

Divisione di Cardiologia  
Ospedale Civile  
Polichirurgico  
Cantone del Cristo  
29100 Piacenza  
E-mail: piepolim@tin.it

## Introduzione

Nell'organismo umano, numerosi meccanismi e sistemi di produzione e di controllo si combinano e si integrano per offrire una risposta unitaria alle diverse condizioni cliniche, fisiologiche e patologiche. Solo dall'equilibrio di questi meccanismi si determina la perfetta omeostasi dell'organismo: l'esercizio fisico costituisce una condizione fisiologica in cui tutti questi meccanismi e sistemi entrano in gioco. L'esame delle risposte allo sforzo massimale permette una valutazione completa dell'equilibrio dell'organismo umano<sup>1</sup>.

Questi meccanismi rispondono in modo selettivo ad ogni tipo di richiesta, perciò le caratteristiche della risposta sono differenti secondo il tipo, l'intensità e le circostanze dell'esercizio preso in esame. Non abbiamo la stessa risposta nel caso di un esercizio isometrico (per esempio, sollevare e sostenere un peso) in cui predomina lo sviluppo di forza o nel caso di uno dinamico (per esempio, una corsa di resistenza). La risposta sarà diversa anche in esercizi che comportino il coinvolgimento di un gruppo ridotto di muscoli, rispetto ad altri nei quali sia richiesto l'intervento di una gran massa muscolare. Inoltre, nello stesso tipo di esercizio, la risposta varierà a seconda che esso accada in ambiente temperato a livello del mare, oppu-

re ad una maggiore altitudine, a basse temperature.

In questa breve trattazione valuteremo la risposta fisiologica ad uno sforzo dinamico acuto, quale quello che può essere riprodotto in condizioni controllate in un laboratorio di ergometria. Allo scopo di evidenziare come tali informazioni non rimangano astratte elucubrazioni scientifiche ma abbiano un impatto nella pratica clinica quotidiana, esse saranno utilizzate per valutare la risposta del sistema cardiopolmonare nello scompenso cardiaco cronico (SCC), una condizione patologica in continua espansione e caratterizzata da ridotta tolleranza allo sforzo con precoce comparsa di dispnea, al fine di individuarne le basi fisiopatologiche e le possibili implicazioni cliniche e prognostiche del test cardiopolmonare.

## Fasi della risposta

Allo scopo di ottenere una visione più completa e unitaria della risposta acuta, esamineremo in dettaglio quella relativa ad un esercizio dinamico, eseguito in condizioni "normali" di temperatura, altitudine, umidità, ecc., realizzato mediante l'impiego di grandi masse muscolari (in generale quelle di entrambe le estremità inferiori). In un individuo sano, di età media e con un

livello medio di attività fisica abituale nello svolgimento di questa risposta acuta, si possono osservare alcune fasi (Fig. 1): 1) preparazione, 2) iniziale, 3) stabilizzazione, 4) deriva, e 5) recupero.

La descrizione dettagliata di ognuna di esse ci permetterà di avere una conoscenza complessiva della risposta acuta, che poi dovremo adattare alle caratteristiche di ogni esercizio specifico<sup>2</sup>.

**Fase di preparazione (anticipazione).** È il momento immediatamente precedente l'inizio dell'esercizio. Sebbene presenti una certa variabilità secondo i casi, in esso già cominciano a manifestarsi alcuni cambiamenti fisiologici. Sotto il profilo psicologico, è una fase di attesa caratterizzata perciò da un aumento dell'attenzione con attivazione di processi cognitivi e volitivi; questo fenomeno, mediato dal sistema nervoso centrale, avvia una serie di cambiamenti fisiologici che si manifestano nel sistema locomotore tramite variazioni del tono muscolare e della posizione. Con la stessa origine nervosa ha inizio una scarica simpatica, alla quale consegue un modico ma significativo aumento della frequenza cardiaca, della gittata cardiaca e della pressione arteriosa, con diminuzione della distensibilità venosa<sup>3,4</sup>.

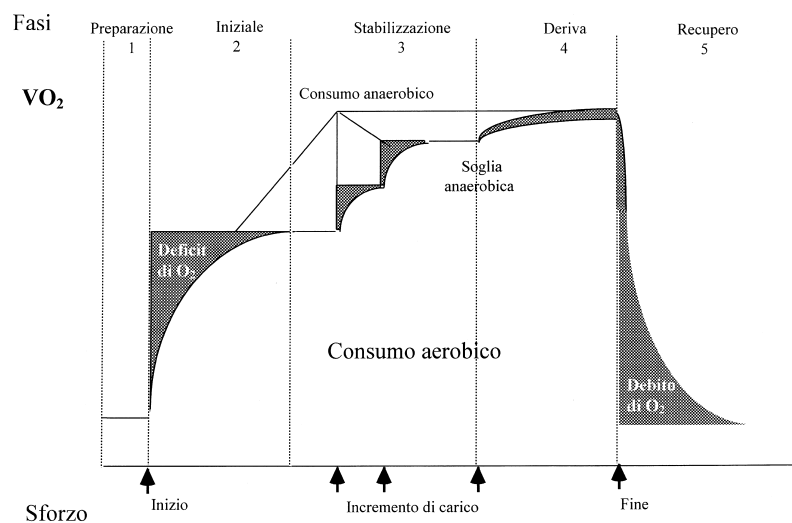
L'effetto complessivo di questi meccanismi e reazioni consiste nell'attivazione e preparazione del sistema cardiovascolare che faciliterebbe l'avvio dei cambiamenti fisiologici al principio della fase iniziale dell'esercizio.

**Fase iniziale.** Nonostante la sua breve durata, che a volte può esaurirsi in secondi, questa fase è caratterizzata da importanti cambiamenti fisiologici. L'inizio del movimento muscolare, per via delle caratteristiche

meccaniche del sistema effettore, mostra, in un primo tempo, un predominio della componente della tensione su quella dinamica, per poi vincere le forze inerziali e raggiungere le caratteristiche cinetiche corrispondenti al tipo di esercizio.

Dal punto di vista energetico, l'energia necessaria all'inizio dell'attività muscolare proviene dalle riserve di adenosintrifosfato (ATP) presenti nel muscolo<sup>5</sup>. Questo ATP è rapidamente rigenerato grazie all'utilizzo della riserva energetica, rappresentata dal fosfato di creatina. Se non esistessero meccanismi per risintetizzare l'ATP, in pochi secondi si esaurirebbero le riserve e l'esercizio sarebbe interrotto. Questo non avviene grazie al fatto che dopo pochi secondi dall'inizio dell'esercizio entrano in funzione due sistemi di trasferimento energetico: 1) glicolisi anaerobica offre energia senza utilizzare ossigeno (O<sub>2</sub>), mediante la risintesi dell'ATP, con formazione di lattato, 2) risintesi aerobica dell'ATP partendo dal piruvato, dalla beta-ossidazione degli acidi grassi e dalle reazioni integrate del ciclo di Krebs e della catena respiratoria grazie ad un aumento dell'offerta di O<sub>2</sub> al muscolo.

La sintesi aerobica ha un ruolo predominante in questa fase e dipende dal concomitante aumento della disponibilità di O<sub>2</sub>: ciò avviene in parte per mezzo della cessione da parte delle riserve di O<sub>2</sub> (ossimoglobina del muscolo e ossiemoglobina del sangue capillare) ma soprattutto grazie ad un aumento del flusso sanguigno muscolare che, oltre ad accrescere il trasporto di O<sub>2</sub> ai capillari, permette la rimozione del biossido di carbonio (CO<sub>2</sub>) prodotto nel muscolo. I meccanismi fisiologici che permettono l'aumento del flusso sanguigno ai muscoli attivi sono di due tipi: quelli che provocano un aumento della gittata cardiaca e quelli che contribuiscono alla redistribuzione di tale aumento ai gruppi mu-



**Figura 1.** Schema generale delle varie fasi della risposta acuta all'esercizio. L'andamento della curva del consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub>) serve a caratterizzare ogni fase. Nella fase di preparazione non si assiste ad un aumento apprezzabile del VO<sub>2</sub> al di sopra dei valori di riposo. La fase iniziale è caratterizzata dal rapido aumento di tale consumo, che continua fino alla fase di stabilizzazione: qui il VO<sub>2</sub> si stabilizza velocemente in seguito agli aumenti di carico che possono venire soddisfatti dall'apporto energetico di origine aerobica. La fase di deriva è caratterizzata dall'impossibilità di stabilizzare il VO<sub>2</sub> e dall'intervento crescente dei meccanismi anaerobici. Nella fase di recupero, una volta soddisfatto il debito di O<sub>2</sub>, il VO<sub>2</sub> scende fino a valori basali.

scolari. Inoltre, l'incremento del consumo di  $O_2$  ( $VO_2$ ) da parte delle cellule muscolari (con parallelo aumento della produzione di  $CO_2$ ) richiede un aumento dello scambio gassoso polmonare, che deve risultare perfettamente integrato ai processi precedentemente analizzati. Passiamo ora ad esaminare in dettaglio questi tre aspetti della fisiologia relativi alla fase iniziale dell'esercizio.

**Aumento della gittata cardiaca.** La gittata cardiaca dipende dalla gittata sistolica e dalla frequenza cardiaca. L'aumento della gittata sistolica è determinato dall'incremento del ritorno venoso al cuore destro: i fattori responsabili di tale aumento sono la vasodilatazione nei muscoli attivi, la compressione passiva delle vene dei muscoli (causata dalla contrazione muscolare) e delle vene addominali (prodotta dalla contrazione dei muscoli addominali) e la vasocostrizione delle grandi vene prodotta dalla scarica adrenergica che si verifica durante l'esercizio. Questo aumento del ritorno venoso avvia il meccanismo di Frank-Starling nel ventricolo destro con il conseguente aumento della gittata polmonare. La concomitante vasodilatazione polmonare permette l'aumento del ritorno venoso al ventricolo sinistro il quale grazie ad un analogo meccanismo, incrementa la sua gittata. All'aumento della gittata cardiaca, in base al meccanismo di Frank-Starling si associa quello determinato dall'aumento della contrattilità miocardica, dovuto all'azione delle catecolamine circolanti. La frequenza cardiaca, che comincia a salire già nella fase preparatoria, continua ad elevarsi in maniera progressiva nella fase iniziale, proporzionalmente all'intensità dell'esercizio. Il meccanismo con cui si realizza questo aumento di frequenza presuppone un'inibizione vagale, con stimolazione simpatica per mezzo delle terminazioni nervose adrenergiche e per azione diretta delle catecolamine circolanti sul nodo seno-atriale.

**Ridistribuzione.** La gittata cardiaca aumentata non si distribuisce uniformemente nell'organismo, come avviene in stato di riposo, ma, seguendo un modello di "economia funzionale", favorisce le zone che necessitano di un aumento del flusso sanguigno. Il meccanismo di tale redistribuzione è duplice: da un lato, l'azione metabolica locale di diversi agenti [potassio ( $K^+$ ), adenosindifosfato (ADP), creatina, fosforo inorganico, temperatura, ecc.] produce una vasodilatazione nei muscoli attivi direttamente proporzionale all'intensità dell'esercizio in svolgimento, e quindi alla richiesta energetica; dall'altro, la scarica adrenergica, prodotta attraverso il sistema nervoso autonomo, induce una vasocostrizione nel compartimento splanchnico e nei muscoli inattivi che, oltre a diminuire il flusso sanguigno in queste aree, provoca uno spostamento di volume di sangue che andrà a contribuire all'aumento del ritorno venoso. In sintesi, il risultato di entrambi i meccanismi è una diminuzione della resistenza vascolare totale.

Come conseguenza dei fenomeni a carico dei due fattori, gittata cardiaca e resistenze vascolari, si verificano lievi variazioni della pressione arteriosa, che sono il risultato del rapporto tra loro e, soprattutto, della loro sequenza temporale. Siccome l'aumento della gittata precede quello della vasodilatazione, inizialmente si osserva un aumento della pressione arteriosa, che successivamente si ristabilizza, grazie a riassetto della regolazione della pressione, su valori più elevati. Se l'intensità dell'esercizio continua ad aumentare, la pressione sistolica continuerà a salire poiché al progressivo aumento della gittata corrisponde un calibro vascolare aortico relativamente stabile, mentre l'aumento della vasodilatazione delle piccole arterie e arteriole assicura una pressione diastolica stabile.

**Aumento dello scambio gassoso polmonare.** Negli istanti iniziali dell'esercizio si produce un brusco aumento della gittata polmonare dovuto all'incremento del ritorno venoso e a quello della gittata sistolica del ventricolo destro, secondari al meccanismo di Frank-Starling ed all'accresciuta contrattilità miocardica, sopra descritti. Questo afflusso abbondante di sangue venoso ai capillari polmonari causa un aumento dell'assorbimento di  $O_2$  e dell'eliminazione di  $CO_2$  (fase I, o cardiodinamica dello scambio, che dura circa 15 s). Quasi simultaneamente, a causa di uno stimolo originato nei muscoli attivi stessi, avviene un aumento anch'esso importante della ventilazione polmonare ( $V_E$ ) per incremento sia del volume corrente che della frequenza respiratoria. Tutto ciò provoca un ulteriore aumento dell'interscambio (fase II, che dura dai 3 ai 4 min) come conseguenza della diminuzione del contenuto di  $O_2$  e dell'aumento di quello di  $CO_2$  nel sangue venoso dovuti all'incremento della respirazione cellulare nei muscoli attivi. L'accrescersi della perfusione e della  $V_E$ , ottimizza la distribuzione e si giunge ad una loro migliore integrazione in tutte le zone del polmone, con diminuzione dello spazio morto e conseguente aumento della ventilazione alveolare. Da questo momento in poi, sono i valori di pH, tensione arteriosa di  $O_2$  ( $PO_2$ ) e di  $CO_2$  ( $PCO_2$ ) a regolare la ventilazione della fase III, che rappresenta la stabilizzazione respiratoria.

Se esaminiamo la curva relativa al  $VO_2$  in questa fase iniziale (dall'inizio dell'esercizio alla fase di stabilizzazione), vediamo come essa raggiunga un livello stabile solo dopo 3 o 4 min (Fig. 1). L'energia della fase iniziale non viene solo offerta dal "sistema aerobico", che si attiva lentamente, ma proviene in parte dagli altri due sistemi (ATP-fosfocreatina e sistema dell'acido lattico) (anche se esiste, di fatto, una sovrapposizione dei tre sistemi). Si definisce deficit di  $O_2$  la differenza fra  $O_2$  realmente consumato in questa fase iniziale e quello che sarebbe stato consumato se il metabolismo aerobico avviato nella fase di stabilizzazione fosse stato raggiunto immediatamente. L'adattamento cellulare ottenuto mediante l'allenamento, produce una migliore capacità di utilizzazione del metabolismo ae-

robico che permette di ridurre la fase iniziale, con un minore deficit di  $O_2$ , con una conseguente riduzione della componente anaerobica.

**Fase di stabilizzazione.** Una volta avviati i cambiamenti fisiologici della fase iniziale, se l'intensità dell'esercizio non raggiunge il livello massimo ed è costante, si arriva alla fase della stabilizzazione, nella quale tali cambiamenti raggiungono uno "stato stabile", subendo solo piccole variazioni che corrispondono all'assetto e alla sintonizzazione dei diversi sistemi di regolazione. La caratteristica fondamentale che definisce questa fase è il bilanciamento fra le necessità energetiche dei muscoli attivi ed i sistemi di apporto e interscambio che permettono di soddisfarle, attraverso il sistema aerobico o, in altre parole, mediante l'impiego di  $O_2$  per risintetizzare l'ATP utilizzato. Esiste una variabile con la quale le altre variabili fisiologiche si rapportano in modo diretto e proporzionale: il  $VO_2$ . Qualsiasi variazione nel lavoro muscolare realizzato si ripercuote sulla richiesta di  $O_2$  e quest'ultima a sua volta influisce sui meccanismi circolatori e respiratori che si regolano adeguatamente per sopperire all'incremento di  $O_2$  e per ristabilire l'equilibrio. Perciò, la caratteristica che definisce questa fase è il  $VO_2$ , esprimibile sia in termini assoluti, sia sotto forma di percentuale del consumo massimo dell'individuo; ad esso si riferiscono le altre variabili fisiologiche. Possiamo, per esempio, riferirci alla frequenza cardiaca, alla gittata sistolica, alla pressione arteriosa o alla ventilazione di un soggetto che esegue un esercizio corrispondente ad un  $VO_2$  di 1.4 l/min, di 20 ml/kg/min, o del 55% del suo  $VO_2$  massimo ( $VO_{2max}$ ).

Come già detto, in questa fase il  $VO_2$  mantiene un rapporto lineare con il carico di lavoro. Se tale lavoro viene realizzato con un cicloergometro, per esempio, questa relazione lineare è rappresentata da una linea che risulta molto simile in tutti i soggetti normali e che ha un valore approssimativo di 10.1 ml di  $O_2/W^5$ . La quantità di  $O_2$  utilizzato dipende da tre funzioni fisiologiche indipendenti: la  $V_E$ , il trasporto dell' $O_2$ , e l'attività muscolare<sup>6,7</sup>.

I meccanismi di adattamento e di regolazione del  $VO_2$  durante la prova sono di quattro tipi: locali, nervosi centrali, nervosi riflessi, e misti. Questi meccanismi interagiscono intimamente fra loro e regolano in particolare la risposta ventilatoria durante lo sforzo.

I primi adeguano localmente il flusso variando le resistenze vascolari muscolari, sotto l'azione di diverse sostanze presenti presso le fibre ( $K^+$ , ATP-ADP, creatina, ecc.) che partecipano alla risintesi dell'ATP utilizzato e ne sono il prodotto. I meccanismi nervosi centrali riguardano principalmente l'attivazione del comando centrale attraverso l'attivazione di centri ipotalamici<sup>4</sup>. I meccanismi riflessi prendono origine da afferenze nervose (ergoriflessi) presenti nei muscoli scheletrici, sensibili ai metaboliti prodotti dai muscoli stessi; essi modulano le risposte cardiache; circolatorie e respiratorie

in misura del lavoro muscolare medesimo<sup>8</sup>. I meccanismi misti riguardano l'interazione, nei diversi sistemi di trasporto e scambio, fra incremento della scarica simpatica e i meccanismi regolatori intrinseci (variazioni del ritorno venoso e della redistribuzione del sangue nel compartimento splancnico, fenomeno di Frank-Starling, variazioni della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica, riassetto della pressione arteriosa, riassetto della regolazione termica mediante la variazione di resistenze vascolari nell'area cutanea, variazioni della ventilazione dipendenti dal contenuto di  $CO_2$  nel sangue, e altri) che già sono stati descritti.

Il risultato dell'azione di tutti questi meccanismi è l'aumento del  $VO_2$  nei polmoni e il conseguente aumento del trasporto di tale  $O_2$  alle cellule per mezzo di un flusso sanguigno aumentato. Tutto questo si realizza in quantità adeguata all'aumento della richiesta, per ristabilire l'equilibrio. Queste possibilità di adattamento e di equilibrio hanno, però, un limite, che corrisponde al livello massimo di esercizio in cui i sistemi di trasporto e di scambio siano in grado di offrire una quantità di  $O_2$  con la quale il sistema aerobico di trasferimento energetico possa, da solo, fornire tutta l'energia necessaria all'esercizio. A partire da tale limite, anche se l'apporto di  $O_2$  può continuare ad aumentare, una parte dell'energia sarà ricavata dagli altri sistemi energetici, soprattutto dal sistema dell'acido lattico. Questo sistema utilizza i substrati, in particolare il glucosio, per la risintesi dell'ATP mediante la glicolisi anaerobica e la conversione del piruvato in lattato nelle cellule muscolari. Analogamente a quanto osservato nella fase iniziale, si può dire in questo caso che il deficit di  $O_2$  continui ad aumentare. Il livello di esercizio, che corrisponde al limite nel quale si produce l'aumento di lattato (e della relazione lattato-piruvato) nel sangue, corrisponde ad un livello di  $VO_2$  che è specifico per ciascun individuo e che è stato denominato "soglia anaerobica" o punto di inizio dell'accumulo di acido lattico<sup>9-11</sup>.

L'aumento del livello di acido lattico, e pertanto del grado di acidità del sangue, tende ad essere in parte compensato da una maggiore vasodilatazione muscolare e da uno spostamento a destra della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina, con miglioramento dell'assorbimento di  $O_2$  da parte delle cellule. Inoltre, questo aumento di acidità viene tamponato, ancora parzialmente, dal bicarbonato nel sangue, si genera in tal modo una quantità addizionale di  $CO_2$  che altera l'interscambio gassoso polmonare all'aumentare della  $V_E$  [per azione della  $CO_2$  e degli idrogenioni ( $H^+$ ) sul centro respiratorio] e dell'eliminazione di  $CO_2$  (fatto che comporta un'alterazione del rapporto  $V_{CO_2}/VO_2$ ). Tale alterazione dell'interscambio gassoso polmonare, dovuta all'accumulo dell'acido lattico, serve alla determinazione non invasiva della soglia anaerobica. I valori del lattato nel sangue e della soglia anaerobica permettono di classificare l'intensità dello sforzo. Nello sforzo leggero e moderato, al di sotto della soglia anaerobica, non si assiste ad un incremento sostenuto del livel-

lo di lattato. L'esercizio al di sopra della soglia anaerobica può essere intenso, con elevazione della concentrazione di lattato che, successivamente, arriva a stabilizzarsi, o massimale, con un livello di lattato in continuo aumento, fino ad arrivare presto all'esaurimento.

Il valore di soglia anaerobica varia secondo gli individui. In soggetti allenati, per esempio, non viene raggiunto fino a livelli di  $VO_2$  10 volte superiori a quelli basali a riposo, mentre in individui sedentari, il lattato comincia ad accumularsi a valori di  $VO_2$  solo 4 volte superiori a quelli di base; infine, nei cardiopatici appartenenti alla II classe funzionale NYHA, tale limite viene raggiunto a valori solo 2 volte superiori a quelli di riposo<sup>12</sup>. Questi pochi dati già suggeriscono la possibile utilità pratica di tale concetto.

**Fase di deriva.** Questa è la fase della risposta acuta che va dal livello corrispondente alla soglia anaerobica, nel quale termina la fase stabile, al livello di massimo sforzo tollerato, che viene interrotto dall'esaurimento fisico. In essa i diversi meccanismi fisiologici che contribuiscono al rifornimento di energia tendono a mantenere quest'ultimo ad un livello adeguato alla crescente richiesta; inevitabilmente arrivano però ad esaurire la loro capacità intrinseca di risposta, oppure accade che i sistemi di regolazione giungano ad una situazione che risulta incompatibile con tale adeguamento, obbligando perciò l'individuo a interrompere lo sforzo. Lo sforzo massimo che un individuo può mantenere per alcuni secondi prima di essere costretto ad interromperlo, indica la sua "capacità massima di lavoro". A questa fase partecipano tutti i sistemi di apporto energetico e la fine dello sforzo coincide, con piccole variazioni, al massimo sviluppo dei sistemi di apporto di  $O_2$  e di apporto anaerobico; per questo solitamente si definisce questa capacità massima come  $VO_{2max}$  o potenza aerobica massima. Occorre, quindi, tenere presente che nello sforzo massimo l'energia utilizzata non proviene soltanto da una fonte aerobica, ma, seppure in proporzione minore, anche da meccanismi anaerobici. Da ciò si deduce che, in termini fisiologici, la capacità massima di lavoro risulta dalla somma della capacità aerobica massima e della capacità anaerobica massima.

La capacità aerobica massima o  $VO_{2max}$  corrisponde a quel livello del  $VO_2$  che non può essere incrementato ad un nuovo aumento del carico. Non sempre è possibile dimostrare questa stasi nel  $VO_2$  perché l'aumento del carico oltre il  $VO_{2max}$  deve venir sostenuto da energia di origine anaerobica e questa possibilità, come già si è detto, potrebbe essere già esaurita nel momento in cui si arriva al livello del  $VO_{2max}$ . Le determinanti del  $VO_{2max}$  sono la gittata cardiaca (Q) massima e la differenza artero-venosa di  $O_2$  [ $\Delta O_{2(a-v)}$ ] massima:

$$VO_2 = Q \times \Delta O_{2(a-v)}$$

Ma dato che la gittata cardiaca dipende dalla frequenza cardiaca (FC) e dalla gittata sistolica (GS),

$$VO_2 = FC \times GS \times \Delta O_{2(a-v)}$$

pertanto

$$VO_{2max} = FC \max \times GS \max \times \Delta O_{2(a-v)} \max$$

La frequenza cardiaca massima è un parametro direttamente collegato all'età, mentre la gittata sistolica dipenderà dalle dimensioni del cuore e dal grado di allenamento del soggetto; la differenza artero-venosa massima è invece correlata, oltre che al contenuto di emoglobina nel sangue, alla capacità di assorbimento tessutale di  $O_2$ , a sua volta dipendente dall'allenamento. Possiamo quindi affermare che il  $VO_{2max}$  dipenda soprattutto dall'età, dal sesso, dalle dimensioni corporee e dal grado di allenamento del singolo individuo.

Dato che la frequenza cardiaca massima può risultare da 2.5 a 4 volte superiore a quella a riposo, che il volume sistolico massimo può essere il doppio di quello a riposo e che la differenza artero-venosa massima può superare da 2.5 a 3 volte quella di base, il  $VO_{2max}$  può arrivare a essere da 12.5 a 24 volte superiore al consumo basale di  $O_2$ , cosa che nell'adulto giovane e sano comporta un consumo in termini assoluti da 3 a 6 l/min, o, riferendosi ad un peso di 70 kg, da 43 a 85 ml/kg/min.

Solitamente, il  $VO_{2max}$  viene considerato il criterio più adeguato per caratterizzare la capacità fisica di un soggetto.

Esiste tuttavia una certa discordanza riguardo a questo punto, soprattutto nel campo della medicina sportiva poiché il rendimento di molti sportivi non corrisponde sempre a questo parametro. Per spiegare tutto ciò, almeno per quanto riguarda gli esercizi prolungati, possiamo ripensare ad alcuni degli aspetti che abbiamo esaminato. La capacità di mantenere in atto stabilmente uno sforzo fisico dipende più dalla percentuale del  $VO_{2max}$  nella quale si possa mantenere una condizione di stabilità relativa (cioè dalla soglia anaerobica) piuttosto che dal valore assoluto del  $VO_{2max}$ . Per questo, i risultati nella maratona, per esempio, si collegano maggiormente ai valori di  $VO_2$  alla soglia anaerobica, che a quelli del  $VO_{2max}$ . In altre parole, in questa fase dell'esercizio appaiono più rilevanti i livelli iniziali (soglia anaerobica) di quelli finali ( $VO_{2max}$ ) nei quali già sono in atto i meccanismi di deriva.

Esponiamo ora una sintesi delle caratteristiche di questa fase finale della fase di deriva, che logicamente dipenderanno dall'intensità e dall'incremento temporale dei carichi di lavoro. Dal punto di vista circolatorio, si assiste ad un aumento della frequenza cardiaca, ad una diminuzione della pressione venosa centrale e ad un mantenimento della gittata cardiaca, che si trova già ai suoi valori massimali. Per quanto riguarda l'aspetto respiratorio, osserviamo un aumento della ventilazione, a scapito della frequenza respiratoria, e un aumento dell'eliminazione di  $CO_2$  con mantenimento del consumo di  $O_2$  cosicché si verifica un incremento del quoziente respiratorio (R):

$$R = VCO_2/VO_2$$

Nel sangue, la differenza artero-venosa di  $O_2$  che ha ormai raggiunto i suoi valori massimi, si mantiene co-

stante, i livelli della  $PO_2$  arteriosa possono scendere lievemente, il livello di acido lattico continua ad aumentare, con diminuzione della quantità di bicarbonato e conseguente discesa del pH sanguigno. La temperatura corporea aumenta. Le quantità di glucosio nel sangue e di glicogeno muscolare scendono notevolmente. I meccanismi che spiegano tutte queste alterazioni possono essere schematizzati e collegati fra loro nel seguente modo<sup>13</sup>: se il lavoro muscolare continua ad aumentare, la crescente utilizzazione dei sistemi energetici anaerobici a spese delle riserve di glucosio e glicogeno, produce un incremento di lattato nel sangue e la conseguente acidosi che viene in parte tamponata dal bicarbonato, formandosi in tal modo una maggiore quantità di  $CO_2$  da eliminare. È stato ipotizzato che l'acidosi e l'elevazione del tasso di  $CO_2$  causano iperventilazione ed elevazione del quoziente respiratorio.

Contemporaneamente l'aumento della produzione di calore conseguente alla maggiore attività metabolico-energetica, provoca un adattamento dei meccanismi di termoregolazione con deviazione di una parte della gittata cardiaca verso la superficie cutanea. Questo ha come conseguenza una diminuzione del flusso sanguigno muscolare ed un aumento della scarica simpatica, responsabile dell'aumento della frequenza cardiaca. Poiché la gittata cardiaca non può aumentare ulteriormente, il volume sistolico e la pressione venosa centrale diminuiranno. Inoltre, essendo la gittata cardiaca costante e al limite delle sue possibilità, la vasodilatazione cutanea produce una diminuzione delle resistenze periferiche che non potendo essere contrastata dall'aumento della scarica simpatica, provocherà un abbassamento della pressione arteriosa. Con la diminuzione del flusso sanguigno ai muscoli attivi si ha un abbassamento dell'apporto di  $O_2$  ciò comporta un aggravamento della condizione di anaerobiosi e un accumulo di acido lattico che impedisce la contrazione muscolare, determinando l'abbandono dell'esercizio per eccessivo affaticamento o esaurimento fisico.

La presenza di meccanismi di controllo periferico (ergoriflessi) giocano un ruolo fondamentale nella regolazione delle risposte cardiache, ventilatorie e autonome durante lo sforzo<sup>14</sup>: recettori muscolari sensibili ai metaboliti prodotti durante il lavoro muscolare e quindi al livello di sforzo eseguito permettono di modulare l'attivazione simpatica, l'iperventilazione e la ridistribuzione del flusso sanguigno a scapito dei distretti inattivi verso i distretti muscolari sotto sforzo.

Tradizionalmente l'incapacità di aumentare la gittata cardiaca e, con essa, il trasporto di  $O_2$  ai muscoli attivi, è stato considerato come il principale fattore limitante della capacità fisica, provocando la comparsa dell'affaticamento estremo nel massimo esercizio. Tuttavia, i ricercatori tendono a ritenere che tale limitazione sia relativa non al trasporto, ma all'utilizzazione dell' $O_2$  a livello muscolare. Il metabolismo muscolare durante esercizio non è significativamente influenzato da alterazioni circolatorie<sup>15</sup>. A conferma di ciò è nota l'as-

senza di correlazione fra indici emodinamici quali gittata cardiaca, pressione polmonare capillare e  $VO_{2max}$ <sup>16,17</sup>.

I meccanismi alla base di un alterato metabolismo periferico vengono quindi a determinare a livello soggettivo quello che genericamente definiamo come fatica od affaticamento muscolare, cioè l'incapacità di mantenere l'intensità di un determinato esercizio. Dal punto di vista fisiologico la fatica si caratterizza da un'abnorme attivazione simpatica, iperventilazione, tachicardia, vasocostrizione periferica, seguita da vasodilatazione con conseguente crollo della gittata cardiaca che portano all'impossibilità di proseguire il lavoro muscolare. Le cause dell'affaticamento sono molteplici e non è quindi opportuno accontentarsi dell'idea semplicistica di un unico meccanismo (come potrebbe essere l'accumulo di acido lattico nel muscolo) in grado di spiegarla. Queste cause variano secondo lo stato di allenamento del soggetto, della natura, dell'intensità, delle condizioni ambientali dell'esercizio e, naturalmente, in base a fattori psicologici individuali.

*Deplezione di metaboliti.* Se consideriamo quanto detto precedentemente riguardo al meccanismo ultimo della contrazione muscolare, appare logica la dimostrazione, sia *in vitro* sia *ex vivo*, della deplezione dei livelli di ATP e fosfocreatina nel muscolo affaticato. Per analoghe ragioni è stata comprovata la deplezione del glicogeno muscolare, sia globalmente sia nei diversi tipi di fibre, in base al tipo e all'intensità dell'esercizio che porta all'affaticamento. Inoltre è nota la diminuzione del glucosio nel sangue in esercizi di grande intensità e durata.

*Accumulo di cataboliti.* Abbiamo accennato all'accumulo di acido lattico a un livello di esercizio che supera la soglia anaerobica. Risulta più difficile spiegare il meccanismo mediante il quale tale aumento di acido lattico, e quindi della concentrazione di  $H^+$ , possa portare alla fatica, sembra, però, che il calo del pH rallenti la glicolisi e che inoltre gli ioni  $H^+$  possano, oltre a stimolare i recettori nervosi muscolari (del dolore ed ergoriflessi), anche allontanare gli ioni calcio ( $Ca^{++}$ ) dalla troponina, interferendo nella contrazione muscolare. Lo ione  $Ca^{++}$ , allontanandosi dalla troponina, andrebbe ad accumularsi nei mitocondri, riducendo le possibilità di fosforilazione dell'ADP in ATP. Un gruppo di metaboliti, che possono rappresentare un importante meccanismo di affaticamento, sono i radicali liberi. A livelli estremi di utilizzazione, l'accumulo di radicali liberi può produrre un'importante lesione mitocondriale. La densità mitocondriale, che aumenta con l'allenamento, farebbe pensare, in questo caso, all'esistenza di un vero e proprio meccanismo di riserva contro la fatica. Altri metaboliti proposti come possibili mediatori dell'affaticamento sono  $K^+$ , adenosina, prostaglandine, chinine: specifici studi sono tuttora in corso per la loro identificazione in condizioni fisiologiche e patologiche.

**Alterazioni del sistema nervoso.** Considerando i diversi aspetti della funzione neuromuscolare e l'intima connessione del sistema nervoso con il complesso dei meccanismi omeostatici, risulta facilmente comprensibile la presenza, insieme con una fatica muscolare "locale", di un altro tipo di fatica, "centrale", intendendo quella determinata dall'effetto dell'alterazione dell'omeostasi sul sistema nervoso centrale (corteccia, centri integratori e coordinazione, midollo spinale, ecc.), ma anche a livello del sistema nervoso periferico sulla placca motoria e sui riflessi muscolari (ergoriflessi).

**Fattori ambientali.** E noto che i fattori ambientali possono contribuire ad accrescere la fatica. Così, per esempio, l'esercizio fisico svolto in ambiente caldo può rallentare l'eliminazione di calore, che, come abbiamo visto, influisce sui meccanismi della fase di deriva mediante deviazione di parte della gittata cardiaca alla superficie cutanea e diminuzione del flusso sanguigno ai muscoli attivi. Inoltre, le perdite eccessive di liquido dovute alla sudorazione, possono portare alla disidratazione, all'alterazione della distribuzione di liquido ed elettroliti nei diversi compartimenti del corpo. Tanto questo fattore, quanto l'aumento della temperatura corporea, causano stimoli irritativi del sistema nervoso centrale che conducono a forme di fatica.

**Alterazione dell'omeostasi.** Nonostante esistano meccanismi regolatori dei diversi sistemi di trasporto e scambio e del sistema endocrino, l'esercizio estremo produce un'importante alterazione dell'omeostasi (distribuzione dell'acqua e degli ioni, livelli dei substrati, volume, osmolarità e pH del plasma, temperatura corporea, ecc.) che può portare all'affaticamento attraverso meccanismi non ancora chiariti.

Un altro esempio potrebbe essere quello dell'esercizio fisico svolto ad alta quota che può favorire alterazioni negli scambi gassosi dovute all'abbassamento dei valori della  $PO_2$  dell'aria inspirata, con conseguente diminuzione del trasporto di  $O_2$  ai mitocondri<sup>18</sup>.

**Fase di recupero.** Al termine dell'esercizio, le necessità metaboliche non ritornano immediatamente ai valori di riposo. Il tempo di recupero varia ovviamente in base al tipo e all'intensità dell'esercizio. Durante questa fase,  $O_2$  viene consumato in eccesso al fine in parte per risintetizzare i fosfati ad alta energia e il glicogeno nel fegato, e in parte viene impiegato per altri processi che richiedono apporto energetico (omeostasi termica, idroelettrolitica, formazione di ossimioglobina, e di ossiemoglobina, lavoro cardiaco e respiratorio)<sup>19</sup>:  $VO_2$  durante il recupero definito anche "debito di  $O_2$ " (Fig. 1).

Gli aumenti di temperatura corporea e di frequenza cardiaca si mantengono dopo il termine dell'esercizio per un periodo che può durare fino a diverse ore<sup>20</sup>. A questo si accompagna una riduzione delle resistenze periferiche totali proprio allo scopo di un mantenimen-

to della termoregolazione<sup>21</sup>. Alla conseguente riduzione della gittata sistolica risponde una risposta simpatica riflessa che tende a mantenere la gittata cardiaca mediante risposta cronotropa e aumento della secrezione di renina<sup>22</sup>.

Questo comporta necessità metaboliche ancora elevate ed il  $VO_2$  anche in questa fase di riposo rimane più elevato di quello basale. Inoltre, sia il sangue venoso che ritorna dai muscoli, sia la mioglobina muscolare, devono essere arricchiti di  $O_2$ . Anche  $V_E$  rimane elevata durante il recupero e pertanto i muscoli respiratori continuano a richiedere più  $O_2$  rispetto allo stato di riposo. Il cuore mantiene il suo lavoro aumentato (gittata sistolica, contrattilità e frequenza cardiaca) e quindi anche il relativo  $VO_2$  risulta maggiore. Lo stesso recupero muscolare, con redistribuzione di acqua, di ioni ( $Ca^{++}$ ,  $K^+$  e sodio) e persistenza dell'azione ormonale, esige una quota energetica più elevata.

Questo breve elenco, oltre a dimostrare la complessità del problema, serve a tentare di dare una spiegazione alle cause di tale elevazione del  $VO_2$  durante il recupero che, mediante l'utilizzo dei substrati presenti, soprattutto acido lattico, produce aerobicamente l'energia necessaria al recupero. Anche le caratteristiche dell'acido lattico come substrato in questa fase di recupero hanno un'implicazione pratica rilevante. Oltre al fegato e al cuore, anche i muscoli stessi possono ossidare il lattato tramite il ciclo di Krebs, se il flusso sanguigno muscolare si mantiene. Perciò, per un recupero ottimale in caso di esercizio molto intenso, con grande accumulo di acido lattico, è preferibile che, tanto la gittata cardiaca, quanto il flusso sanguigno dei muscoli attivi, si mantengano ad un livello superiore a quello di riposo. Ciò è ottenibile mediante il cosiddetto recupero attivo attraverso un esercizio continuo di intensità lieve.

### **Fisiopatologia dell'esercizio nello scompenso cardiaco**

Nella prima parte abbiamo descritto come l'esercizio, a causa della richiesta energetica che implica, richieda un incremento adeguato del flusso di  $O_2$  e conseguente eliminazione proporzionale di  $CO_2$ . A questo aumento della "respirazione cellulare" deve corrispondere un aumento equivalente della "respirazione polmonare" e perché questo si verifichi in modo soddisfacente sono necessari: un apparato respiratorio (vie aeree, parenchima polmonare e gabbia toracica) ed una circolazione polmonare efficienti, un cuore capace di pompare la quantità necessaria di sangue avente un'adeguata concentrazione di emoglobina, una circolazione sistemica integra e convenientemente distribuita, il mantenimento delle capacità dei mitocondri di utilizzare i substrati energetici ed il tutto deve essere regolato in modo efficiente da un insieme di meccanismi in grado di assicurare la coordinazione di tali funzioni a li-

velli strettamente proporzionali alla richiesta energetica<sup>23</sup>. È facile comprendere, perciò, come diversi processi patologici che interessano i sistemi e gli organi coinvolti, possano intervenire in tale insieme e perturbare la normale risposta all'esercizio.

Sebbene nella maggior parte dei casi risulti difficile separare nettamente le potenziali alterazioni, trattandosi di un insieme i cui elementi sono intimamente connessi, è evidente come la patologia cardiovascolare, considerato il ruolo centrale del sistema circolatorio durante l'intero processo, possa incidere su tale azione congiunta.

Lo SCC costituisce il punto di arrivo dell'evoluzione di tutte le cardiopatie: esso trae origine da una disfunzione dell'attività cardiaca, ma in maniera concomitante si mettono in moto una serie di adattamenti, meccanismi di compenso che vengono ad interessare tutti i sistemi ed apparati (endocrino, nervoso, metabolico, circolatorio, locomotorio-muscolare). Queste modificazioni vengono ad assumere un ruolo predominante nel quadro clinico-sintomatologico della patologia; per tale motivo è stata coniata la definizione di sindrome multisistemica per questa patologia<sup>24</sup>.

Esiste un livello di esercizio, inferiore a quello tollerabile da parte di un individuo sano, nel quale la presenza di dispnea, affaticamento muscolare, dolore obbliga l'individuo a interrompere lo sforzo. Sintomo caratteristico di questa patologia è la precoce comparsa di dispnea con affaticamento muscolare sotto sforzo, al punto che questi sintomi sono stati presi per la classificazione funzionale dei pazienti con SCC (classificazione NYHA). Di conseguenza il livello di attività fisica del paziente affetto da SCC ha tradizionalmente costituito, e continua oggi a rappresentare, un punto di riferimento per definire la ripercussione funzionale della malattia e per valutare gli effetti della terapia<sup>25</sup>.

**Risposte al test cardiopolmonare.** I pazienti con SCC presentano un ampio spettro di risposte al test cardiopolmonare: è infatti frequente il riscontro di pazienti con alterazione sistolica ventricolare sinistra severa associata a sintomatologia clinica minima, mentre al contrario è possibile che pazienti con frazione sistolica solo lievemente ridotta presentino alterazione funzionale severa<sup>6</sup>. Il test cardiopolmonare, che in passato era controindicato in presenza di SCC, trova ora specifica indicazione nella valutazione esatta ed in modo riproducibile del grado di alterazione funzionale, della riserva cardiocircolatoria, della risposta alla terapia<sup>6</sup>. Di conseguenza sempre un numero maggiore di centri cardiologici richiede nella stratificazione prognostica e nella guida alla terapia la valutazione della risposta cardiopolmonare mentre il valore di durata dell'esercizio (che si può estrapolare da un test ergometrico tradizionale) è considerato superato perché fornisce dati meno attendibili, non riproducibili.

Infatti, ad una ridotta tolleranza allo sforzo nello SCC corrisponde il dato obiettivo di un ridotto  $VO_{2max}$

ed una riduzione dei valori di soglia anaerobica, cioè della quantità di lavoro che viene eseguita mediante metabolismo anaerobico. Nelle fasi più avanzate della sindrome, si assiste ad una progressiva riduzione dei valori di  $VO_{2max}$  e di soglia anaerobica al punto che il paziente nell'esecuzione dei più semplici gesti della sua pratica quotidiana si trova in condizioni di metabolismo anaerobico: non a caso Weber e Janicki<sup>6</sup> hanno proposto una graduazione dello SCC sulla base di questi indici cardiopolmonari.

Al dato soggettivo di una dispnea sotto sforzo, corrisponde inoltre un'abnorme iperventilazione sotto sforzo che si riflette in un'abnorme risposta respiratoria per carico di lavoro. In altre parole i pazienti con SCC rispetto ai soggetti normali di controllo presentano non solo una minore tolleranza allo sforzo (minori valori di  $VO_{2max}$ ) ma anche maggiore  $V_E$  per unità di lavoro: questo si rispecchia in un più elevato valore dello "slope"  $V_E/VCO_2$ . Questi indici ( $VO_{2max}$ , "slope"  $V_E/VCO_2$ ) possono essere facilmente ricavati durante il test cardiopolmonare e costituiscono indici prognostici importanti nello SCC<sup>26</sup>.

Di recente è stata sottolineata la presenza di un caratteristico pattern oscillatorio dei parametri ventilatori polmonari ( $V_E$ ,  $VO_2$ ,  $VCO_2$ ) che negli stadi più avanzati della patologia sembra essere associato ad un peggior controllo neuroormonale della risposta cardiorespiratoria<sup>27,28</sup>.

Dal punto di vista cardiaco, deve essere sottolineata la presenza di marcata risposta cronotropa, con elevati valori di frequenza cardiaca per gli stessi carichi di lavoro rispetto ad un gruppo di controllo, associata ad iperattivazione simpatica e da vasocostrizione generalizzata.

Analizziamo ora più in dettaglio i meccanismi che alterano la risposta fisiologica allo sforzo nel cardiopatico con insufficienza cardiaca.

**Alterazioni emodinamiche periferiche e centrali.** La disfunzione cardiaca che, per definizione, caratterizza questi pazienti, ha come manifestazione primaria una diminuzione variabile della gittata sistolica effettiva; questa gittata sistolica diminuita si mantiene in stato di riposo ma non aumenta adeguatamente durante l'esercizio. Ciò avviene per due ragioni fondamentali: da un lato, la riserva rappresentata dal meccanismo di Frank-Starling viene già parzialmente o totalmente utilizzata a riposo per il cuore insufficiente; dall'altro lato, anche l'aumento di contrattilità dovuto all'incremento di catecolamine circolanti è minore, a causa dell'iperattività neuroadrenergica già presente di base<sup>29</sup>.

I pazienti con SCC, confrontati con individui sani, presentano un aumento maggiore di noradrenalina ed adrenalina in circolo sia a riposo che durante lo sforzo<sup>30</sup>. Questo si associa a vasocostrizione generalizzata, aumentate resistenze. Tuttavia il cuore di tali pazienti, rispetto a quello normale, è meno sensibile alle catecolamine, e come risultato di tutto ciò, abbiamo un'effe-



tiva diminuzione della gittata cardiaca durante lo sforzo e, conseguentemente, del trasporto di  $O_2$  ai tessuti<sup>31</sup>.

Anche per quanto riguarda la distribuzione della gittata cardiaca, che determina il flusso sanguigno alle diverse zone, si osservano alterazioni nei pazienti con SCC. A riposo è presente una vasocostrizione arteriosa secondaria a diversi fattori (iperattività adrenergica, aumento del livello di angiotensina e maggior rigidità della parete arteriosa), diminuendo così la riserva vasodilatatoria del muscolo attivo, con conseguente alterazione del flusso durante l'esercizio. Questo importante processo di "maldistribuzione" del flusso oltre a coinvolgere quello muscolare, altera anche i circoli cutaneo, renale e sistemico.

Tuttavia è ormai opinione accettata che la funzionalità cardiaca e i disturbi di circolo emodinamico centrale da soli non siano sufficienti a giustificare la ridotta tolleranza allo sforzo nello SCC: la frazione di eiezione e gli indici cardiaci a riposo non correlano con il  $VO_{2max}$  o con gli indici di alterata risposta ventilatoria (espressa come indice  $V_E/VCO_2$ )<sup>32,33</sup>. Gli indici emodinamici valutati sotto sforzo secondo alcuni possono presentare maggiore influenza sulla risposta allo sforzo, anche se i dati non sono univoci. Viceversa risultati più consistenti sono stati offerti dalla valutazione degli indici emodinamici ottenuti dal ventricolo destro o dagli indici diastolici del ventricolo sinistro<sup>34</sup>.

È del resto esperienza comune che anche dopo interventi volti a migliorare la dinamica cardiaca (farmacologici o chirurgici come cardiotrapianto, sostituzione valvolare), è necessario attendere che le alterazioni sistemiche regrediscono progressivamente prima di assistere ad un miglioramento della tolleranza allo sforzo o della risposta ventilatoria nello SCC<sup>35</sup>.

A conclusione di questa breve presentazione appare evidente che contro un'evidente alterazione della funzione cardiaca nello scompenso cardiaco, da sola questa non basta a giustificare l'abnorme risposta allo sforzo in questi pazienti.

**Alterazioni respiratorie.** Tradizionalmente anche le alterazioni polmonari sono state considerate come centrali nell'etiopatogenesi dei sintomi nei pazienti con SCC. La disfunzione a livello cardiaco ha evidenti effetti sull'emodinamica polmonare: i fenomeni congestivi sinistri producono un'elevazione della pressione capillare polmonare e secondariamente della pressione arteriosa polmonare che, logicamente, aumenta durante l'esercizio. Questo fatto, oltre a influenzare potenzialmente la gittata sistolica del ventricolo destro e, di conseguenza, quella del ventricolo sinistro, può provocare alterazioni significative nell'interscambio gassoso polmonare. Da un lato, si producono alterazioni della distribuzione del flusso polmonare che incidono sul rapporto di distribuzione di ventilazione e perfusione, con aumento dello spazio morto fisiologico e diminuzione della ventilazione alveolare effettiva. Dall'altro, il possibile edema interstiziale, oltre ad accentuare le

alterazioni della distribuzione, può ostacolare la diffusione dei gas a livello polmonare. Il risultato finale inciderebbe negativamente sull'interscambio gassoso<sup>36</sup>.

Se queste alterazioni possono avere un ruolo senza dubbio importante nello scompenso acuto, non sembra essere altrettanto vero nella forma cronica: ridotta tolleranza allo sforzo con aumentata ventilazione sotto sforzo sono presenti anche nei pazienti con scompenso ben trattati e privi di segni di congestione polmonare<sup>37</sup>. Inoltre gli indici di emodinamica polmonare espressi come pressione di incuneamento polmonare non si sono dimostrati essere indici predittivi di alterata risposta allo sforzo nello scompenso cardiaco<sup>38</sup>, così come non è stata evidenziata alcuna correlazione fra indici ventilatori e tolleranza allo sforzo<sup>39</sup>.

Lo spazio morto polmonare non sembra essere significativamente aumentato nei pazienti con scompenso cardiaco, ed anzi durante la prova da sforzo in rapporto al volume corrente sembra diminuire.

**Alterazioni periferiche.** L'attenzione dei ricercatori si è quindi rivolta verso la periferia, ed in particolare alle alterazioni muscolari scheletriche e di flusso ematico. Infatti ridotte forza e resistenza al lavoro muscolare sono state evidenziate<sup>40</sup>: l'indice di tolleranza allo sforzo ( $VO_{2max}$ ) correla in maniera significativa con la forza, area muscolare dei muscoli della coscia mentre minor correlazione sembra essere presente con il flusso ematico periferico<sup>41</sup>.

**Atrofia del muscolo scheletrico.** È stata osservata nello SCC fin dai tempi più antichi e responsabile nelle fasi più avanzate della cosiddetta cachessia cardiaca<sup>42</sup>. Questo stato di abnorme catabolismo è proprio delle fasi più avanzate della sindrome e si associa ad accentuata attivazione neuroormonale, con aumentati livelli plasmatici di catecolamine, cortisolo, aldosterone e fattore di necrosi tumorale alfa, e attività reninica<sup>43</sup>. Una ridotta attività fisica associata ad aumento delle citochine circolanti e delle endotossine con attivazione immunologica sembra avere un ruolo determinante<sup>44,45</sup>.

**Ridotto flusso ematico.** Esistono controversie riguardo al ruolo della circolazione periferica nella ridotta tolleranza allo sforzo. Sono state osservate riduzione del flusso ematico periferico con aumentate resistenze periferiche, come conseguenza di riduzione di ossido nitrico, aumento delle amine simpaticomimetiche, neuroormoni vasocostrittori<sup>46</sup>. Anche la struttura delle arterie e delle arteriole muscolari appare alterata<sup>47</sup>. Tuttavia pazienti ben trattati e privi di segni di ritenzione idrica sembrano conservare capacità di vasodilatazione periferica durante sforzo<sup>15</sup>.

**Alterato metabolismo.** Un rapido consumo di fosfocreatina ed elevate concentrazioni di fosfato inorganico sono stati dimostrati nello SCC durante sforzo, associato a ridotto metabolismo ossidativo muscolare<sup>48</sup>. Queste al-

terazioni sembrano indipendenti da alterazioni di circolo periferico, o dalla presenza di atrofia, suggerendo la presenza di alterazioni muscolari intrinseche.

**Alterazioni strutturali.** Le fibre tipo II rapide predominano, mentre quelle tipo I ossidative sono ridotte, benché presentino dimensioni maggiori; tuttavia questa ipertrofia compensatoria non è associata ad incremento del numero dei capillari contribuendo così alle alterazioni ossidative proprie del muscolo scheletrico dei pazienti con SCC<sup>49</sup>. Inoltre una riduzione del numero e delle dimensioni dei mitocondri è associata ad alterazione delle cristae mitocondriali<sup>50</sup>.

**Alterazioni biochimiche.** È stata osservata una riduzione degli enzimi ossidativi con conservata attività degli enzimi glicolitici. È stata osservata una riduzione dell'attività dell'enzima beta-idrossiacil-coenzima A, con riduzione di citocromo ossidasi, citrato sintasi, succinato deidrogenasi<sup>51</sup>. Questi dati confermano un passaggio dal metabolismo aerobico ad uno prevalentemente anaerobico, in concordanza con le alterazioni strutturali osservate.

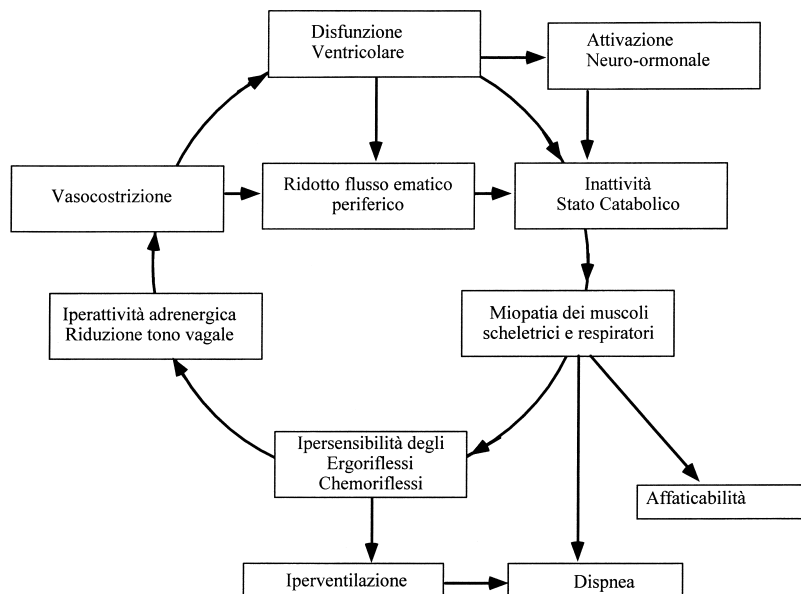
**Alterazioni funzionali.** Facile affaticabilità con ridotta tolleranza al lavoro muscolare è un segno patognomonico nella sindrome dello SCC<sup>52</sup>; essa appare indipendente da fattori emodinamici o centrali<sup>53</sup>, suggerendo così l'importanza di fattori intrinseci muscolari.

**Decondizionamento fisico.** Esistono obiettive similitudini fra i sintomi e segni dello SCC e il decondizionamento fisico, comprese alterazioni periferiche e attiva-

zioni neuroormonali. Infatti è proprio attraverso allenamento fisico che è possibile parzialmente ridurre le alterazioni sopra descritte presenti in questa sindrome<sup>54</sup>. Tuttavia il fatto che segni di decondizionamento siano presenti in distretti muscolari che usualmente sono preservati da ciò, suggerisce che questo fenomeno da solo non sia sufficiente a giustificare le alterazioni osservate nello SCC.

**Alterazioni dei riflessi: chemoriflessi ed ergoriflessi.** Come probabile conseguenza di un alterato metabolismo muscolare, con precoce riduzione del pH, produzione di acido lattico, e rallentato wash-out dei metaboliti della respirazione cellulare, i pazienti con SCC presentano un'abnorme attivazione dei riflessi che regolano le risposte respiratorie e cardiocircolatorie: chemoriflessi centrali e carotidei e muscolari (ergoriflessi). Non è un caso l'osservazione che proprio questi riflessi sembrano predire l'alterata risposta ventilatoria<sup>55</sup>. Un intervento come il training fisico in grado di migliorare il metabolismo muscolare viene quindi a ridurre l'attivazione degli ergoriflessi<sup>56</sup>.

È sulla base di queste osservazioni che è stata proposta l'ipotesi muscolare (Fig. 2). Se alla base della sindrome dello scompenso cardiaco è presente una disfunzione cardiaca, tuttavia i sintomi ed i segni derivano proprio dalle alterazioni legate ai meccanismi di compenso: modificazioni circolatorie, metaboliche, attivazione neuroormonale. La conseguenza è un'alterazione dei meccanismi respiratori periferici muscolari, con precoce attivazione dei riflessi che regolano il respiro, la circolazione; gli ergoriflessi ed i chemoriflessi determinano conseguente iperventilazione e vasocostrizione



**Figura 2. Ipotesi muscolare.** Nello scompenso cardiaco è presente una disfunzione cardiaca; tuttavia i sintomi ed i segni derivano proprio dai meccanismi di compenso attivati: modificazioni circolatorie, metaboliche, attivazione neuroormonale. Da un'alterazione dei meccanismi respiratori periferici muscolari, si ha una precoce attivazione dei riflessi che regolano il respiro, la circolazione, come gli ergoriflessi ed i chemoriflessi, con conseguente iperventilazione e vasocostrizione e mantenimento dell'attivazione simpatica e di questo circolo vizioso.

e mantengono l'attivazione simpatica e questo circolo vizioso. È solo mediante interventi mirati a migliorare il metabolismo periferico che è quindi possibile interrompere questa progressione.

### Implicazioni cliniche e terapeutiche

Lo SCC si dimostra essere una patologia dove non solo il cuore è colpito, ma una sindrome complessa dove molteplici meccanismi compensatori sono coinvolti. Risulta quindi facilmente intuibile come nella stratificazione diagnostica e prognostica dello SCC, non è più sufficiente una valutazione clinica basata solo sul grado di compenso e sulla funzione emodinamica centrale, ma acquista un ruolo preminente la valutazione funzionale mediante test cardiopolmonare. Importanti indicazioni prognostiche sembrano inoltre emergere anche dalla valutazione neuroormonale e della disfunzione autonoma a riposo e sotto sforzo (ad esempio valutazione dell'attività chemoriflessa)<sup>57</sup>.

Non deve quindi stupire come le acquisizioni più recenti in tema di trattamento dello SCC si siano dimostrate efficaci nel migliorare la prognosi grazie proprio ad un meccanismo d'azione mirato a bloccare queste risposte neuroormonali alterate, come ad esempio ACE-inibitori, betabloccanti o diuretici anti-aldosteronici.

### Riassunto

Il test ergometrico massimale sottopone l'organismo umano ad un lavoro intenso permettendo la valutazione completa della tolleranza allo sforzo, della capacità del sistema cardiopolmonare. In questa trattazione sono state riviste le risposte cardiopolmonari all'esercizio fisico acuto, ed i relativi meccanismi fisiologici. È stata quindi discussa la risposta cardiovascolare all'esercizio fisico nello scompenso cardiaco, patologia caratterizzata da ridotta tolleranza allo sforzo con precoce comparsa di dispnea, al fine di individuarne le cause fisiopatologiche e le possibili implicazioni cliniche e terapeutiche.

*Parole chiave:* Controllo autonomico; Test cardiopolmonare; Riflessi nervosi; Ventilazione.

### Bibliografia

1. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986: 151-60.
2. Smith EE, Gutyon AC, Manning RD, White RJ. Integrated mechanisms of cardiovascular response and control during exercise in the normal human. In: Sonnenblick EH, Lesch M, eds. Exercise and heart disease. New York, NY: Grune & Stratton, 1977: 1-23.
3. Wilson MF, Clarke NP, Smith OA, Rushmer RF. Interrela-

- tion between central and peripheral mechanisms regulating blood pressure. *Circ Res* 1961; 9: 491-6.
4. Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol (Lond)* 1972; 226: 173-90.
5. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986: 20-33.
6. Weber KT, Janicki JS. Cardiovascular exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 22A-31A.
7. Wasserman K. New concepts in assessing cardiovascular function. *Circulation* 1988; 78: 1060-70.
8. Clark AL, Piepoli M, Coats AJS. Skeletal muscle and the control of ventilation on exercise; evidence for metabolic receptors. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 299-305.
9. Hagberg JM. Physiological implications of the lactate threshold. *Int J Sports Med* 1984; 5: 106-9.
10. Green HJ, Hughson RL, Orr GW, Ranney DA. Anaerobic threshold, blood lactate and muscle metabolism in progressive exercise. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1032-8.
11. Davis JA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17: 6-21.
12. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986: 182-5.
13. Whipp BJ. Ventilatory control during exercise in humans. *Annu Rev Physiol* 1983; 45: 393-413.
14. Piepoli M, Clark AL, Coats AJS. Skeletal muscle metaboreflex in the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise. *Am J Physiol* 1995; 38: H1428-H1436.
15. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure: evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988; 78: 320-6.
16. 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: 552-9.
17. Brooks GA, Fahey TD. Exercise physiology. New York, NY: Macmillan, 1985.
18. Agostoni PG, Bussotti M, Nani F, et al. Oxygen consumption. *Cardiologia* 1999; 44: 987-92.
19. Gaesser GA, Brooks G. Metabolic basis of the excess post-exercise oxygen consumption: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16: 29-43.
20. Piepoli M, Isea J, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJS. Load dependence of changes in forearm vascular resistance after acute leg exercise in man. *J Physiol (Lond)* 1994; 478: 357-62.
21. Isea J, Piepoli M, Pannarale G, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJS. Time course of blood pressure and haemodynamic changes after exercise in normals. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 824-9.
22. Piepoli M, Coats AJS, Adamopoulos S, et al. Persistent peripheral vasodilation and sympathetic activity in hypotension after maximal exercise. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1807-14.
23. Wasserman K, Van Kessel AL, Burton GG. Interaction of physiological mechanism during exercise. *J Appl Physiol* 1967; 22: 71-85.
24. Piepoli M. Central role of peripheral mechanisms in exercise intolerance in chronic heart failure: the muscle hypothesis. *Cardiologia* 1998; 43: 909-17.
25. Clark A, Coats A. The mechanisms underlying the increased ventilatory response to exercise in chronic stable heart failure. *Eur Heart J* 1992; 13: 1698-708.

26. Francis D, Shamin W, Davies LC, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub> slope and peak VO<sub>2</sub>. *Eur Heart J* 2000; 21: 154-61.
27. Ponikowski P, Anker D, Chua TP, et al. Oscillatory breathing pattern during wakefulness in patients with chronic heart failure. Clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 1999; 100: 2418-24.
28. Piepoli M, Volterrani M, Ponikowski P, Francis D, Coats AJS. Aetiology and pathophysiologic implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 196-205.
29. Packer M. Role of the sympathetic nervous system in chronic heart failure: a historical and philosophical perspective. *Circulation* 1990; 82 (Suppl I): II-I6.
30. Esler M, Jennings G, Komer P, Blombery P, Sacharias N, Leonard P. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11: 3-20.
31. Sullivan MJ, Knight D, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1989; 80: 769-81.
32. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33-9.
33. Weber KT, Wilson JR, Janicki J, Likoff MJ. Exercise testing in the evaluation of patient with chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: S60-S62.
34. Webb-Peploe KM, Henein MY, Coats AJS, Gibson DG. Echo-derived variables predicting exercise tolerance in patients with dilated and poorly functioning left ventricle. *Heart* 1998; 80: 565-9.
35. Sinoway LI, Minotti JR, Davis D, et al. Delayed reversal of impaired vasodilation in congestive heart failure after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1076-9.
36. Reddy HK, Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 353-8.
37. Coats AJS, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure; the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994; 72: S36-S39.
38. Fink LI, Wilson JR, Ferraro N. Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57: 249-53.
39. Wilson JR, Mancini D, Farrell L. Excessive ventilatory levels do not limit the exercise capacity of patients with heart failure. (abstr) *Circulation* 1992; 86: I-399.
40. Buller NP, Jones D, Poole-Wilson PA. Direct measurement of skeletal muscle fatigue in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 20-4.
41. Volterrani M, Clark AL, Ludman PF, et al. Predictors of exercise capacity in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994; 14: 801-9.
42. Katz AM, Katz PB. Disease of the heart in works of Hippocrates. *Br Heart J* 1962; 24: 256-64.
43. Ponikowski P, Piepoli M, Chua TP, et al. The impact of cachexia on cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 1667-75.
44. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Parker M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-44.
45. Anker SD, Rauchhaus M. Insights into the pathogenesis of chronic heart failure: immune activation and cachexia. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 211-6.
46. Lüscher TF, Noll G. Endothelium-dependent vasomotion in aging, hypertension and heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VII): VII97-VIII103.
47. Wroblewski H, Kastrup J, Norgaard T, Mortensens SA, Haunso S. Evidence of increased microvascular resistance and arteriolar hyalinosis in skin in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 769-74.
48. Wilson JR, Fink L, Maris J, et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation* 1985; 71: 57-62.
49. Minotti JR, Pillay P, Oka R, Wells L, Christoph I, Massie BM. Skeletal muscle size: relationship to muscle function changes in heart failure. *J Appl Physiol* 1993; 75: 373-81.
50. Drexler H, Riede U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1751-9.
51. Ralston MA, Merola AJ, Leier CV. Depressed aerobic enzyme activity of skeletal muscle in severe chronic heart failure. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 370-2.
52. Minotti JR, Pillay P, Chang L, Wells L, Massie BM. Neurophysiologic assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1992; 86: 903-8.
53. Wilson JR, Mancini D, Simson M. Detection of skeletal muscle fatigue in patients with heart failure using electromyography. *Am J Cardiol* 1992; 70: 488-93.
54. Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1988; i: 489-93.
55. Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, Banasiak W, Capucci A, Coats AJ. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 137: 1050-6.
56. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation* 1996; 93: 940-52.
57. Piepoli M. Diagnostic and prognostic indicators in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 1367-9.