

## 1- INTRODUZIONE

Il circolo polmonare è un distretto vascolare caratterizzato da basse pressioni ed elevati flussi.

La combinazione di basse pressioni ed alti flussi previene lo stravasamento dei fluidi dal compartimento vascolare polmonare all'interstizio e consente al ventricolo destro, dotato di una minore componente muscolare rispetto al ventricolo sinistro, di mantenere una portata polmonare di analoga entità a quella sistemica, con consumi energetici nettamente inferiori.

Questo equilibrio può essere alterato da diverse condizioni fisiologiche e patologiche.

L'esercizio fisico rappresenta uno stress notevole per la circolazione polmonare, poiché in tali condizioni il compartimento vascolare polmonare deve accogliere nell'unità di tempo una quantità maggiore di massa ematica, senza che si abbia un passaggio di fluidi nell'interstizio o una disfunzione ventricolare destra da aumento del carico.

L'esercizio fisico determina, infatti, un notevole aumento del consumo di ossigeno ( $VO_2$ ) e della produzione di anidride carbonica, con incremento massimo di venti volte rispetto alle condizioni di riposo. Questo incremento negli scambi gassosi è reso possibile da un aumento della portata cardiaca, che in condizioni di sforzo massimale può incrementare di 6 volte rispetto alle condizioni di riposo.

Un'altra condizione di stress per il circolo polmonare è rappresentata da una bassa pressione parziale di ossigeno ( $PO_2$ ) nell'aria inspirata, caratteristica dell'alta quota.

L'ipossia causa, infatti, una contrazione della tonaca media dei vasi arteriolari polmonari; il conseguente incremento delle resistenze vascolari polmonari (RVP) e della pressione arteriosa polmonare (PAP) rappresentano un carico (*afterload*) elevato per il ventricolo destro che, in condizioni estreme, può arrivare sino al quadro dell'insufficienza ventricolare destra.

Inoltre, poiché la vasocostrizione ipossica interessa anche il distretto venulare polmonare, non è raro che in condizioni di ipossia si determini un aumento della pressione capillare polmonare (PCP), tale da superare il punto di equilibrio normalmente esistente con le pressioni alveolare e oncologica intravascolare. In queste condizioni, l'individuo può sviluppare edema

polmonare (edema polmonare da altitudine; *high altitude pulmonary edema: HAPE*).

Pertanto, anche se il massimo consumo di ossigeno durante sforzo ( $VO_2\text{max}$ ) nei soggetti ad alta quota normalmente si riduce, limitando così la necessità di un aumento dei flussi polmonari per garantire degli adeguati scambi gassosi, l'incremento della PCP e della PAP può essere di entità tale da superare i normali meccanismi di compenso, così da indurre uno scompenso cardiaco destro e/o edema polmonare.

I meccanismi di adattamento del circolo polmonare in corso di esercizio fisico, sia a livello del mare che ad alta quota, sono stati in gran parte descritti grazie a degli studi condotti mediante utilizzo del cateterismo cardiaco, metodica di indagine di riferimento per la definizione delle proprietà meccaniche del circolo polmonare. Tuttavia, ancora alcuni aspetti del comportamento di tale distretto vascolare in condizioni di stress rimangono poco noti.

D'altra parte, la necessità di ulteriori studi per poter meglio definire gli adattamenti fisiologici del circolo polmonare alle diverse condizioni di stress si scontra con una certa resistenza legata a motivi di ordine etico e medico-legale. Al giorno d'oggi, infatti, non si ritiene più accettabile sottoporre dei soggetti volontari sani a studi basati sull'esecuzione di un cateterismo cardiaco, dato che questa metodica invasiva non è scevra di rischi per i soggetti in esame.

Nel corso dei tre anni del dottorato di ricerca ho focalizzato la mia indagine sull'applicazione dell'ecocardiografia per lo studio del circolo polmonare durante esercizio fisico.

Questa ricerca, nata grazie alla collaborazione con il Dipartimento di Fisiologia dell'Università di Bruxelles diretto dal Prof. Robert Naeije, ha consentito al gruppo di studio, di cui faccio ancora parte, di valutare l'applicabilità di questa metodica di indagine non invasiva.

I risultati di questa ricerca sono estensivamente trattati nei capitoli successivi di questa tesi.

## 2- Fisiologia del circolo polmonare

### 2a. Il circolo polmonare secondo il modello “Steady-flow”

Il legame esistente tra portata cardiaca e circolo polmonare è usualmente descritto secondo il modello “steady-flow” o a “flusso continuo e costante”.

Questo modello riassume le variazioni cicliche delle curve di pressione e flusso polmonare e definisce la relazione pressione-flusso attraverso un singolo punto, determinato dal rapporto tra la pressione arteriosa polmonare media (PAP<sub>m</sub>, espressa in mmHg) e la portata cardiaca (PC, espressa in L/min).

Questo punto, secondo tale modello, è rappresentativo delle resistenze vascolari polmonari (RVP) ed è sufficiente per descrivere l'emodinamica polmonare.

Le RVP possono essere espresse come il risultato del rapporto tra il gradiente pressorio esistente ai due estremi del circolo polmonare e la portata cardiaca

$$RVP = (PAP_m - P_{as}) / PC$$

Dove

*PAP<sub>m</sub> = Pressione Arteriosa Polmonare media*

*P<sub>As</sub> = Pressione atriale sinistra media*

*PC = Portata Cardiaca*

La resistenza così calcolata è simile a quella descritta dalla prima legge di Ohm per i circuiti elettrici. Pertanto, il modello “steady-flow” è anche detto modello di Ohm.

Nella pratica clinica si fa ricorso a questo modello in tutte le condizioni patologiche in cui si sospetta una patologia del circolo polmonare; pertanto, si misurano PAP<sub>m</sub>, P<sub>As</sub> e PC attraverso dei cateteri a termodiluizione e si derivano le RVP.

La resistenza nel distretto vascolare è determinata dalle proprietà dei vasi e dei fluidi che li attraversano.

La legge fisica che governa un flusso laminare di un fluido Newtoniano attraverso un vaso non distensibile dalla sezione circolare fu proposta dal fisico

francese Poiseuille e successivamente espressa matematicamente dal fisico tedesco Hagen.

Secondo la legge di Hagen-Poiseuille la resistenza (R) che si oppone al flusso (Q) del fluido è direttamente proporzionale alla lunghezza (l) del vaso ed alla viscosità del fluido ( $\eta$ ) ed inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio del vaso.

$$R = l \cdot \eta \cdot 8 / \pi \cdot r^4$$

Il flusso (Q) attraverso un vaso non distensibile è quindi direttamente proporzionale al gradiente pressorio esistente ai due estremi del vaso ( $\Delta P$ ) ed inversamente proporzionale alla resistenza (R).

$$Q = \Delta P / R$$

Riferendoci all'intero circolo polmonare, si può quindi affermare che la riduzione di pressione che si osserva dal versante arterioso a quello venoso polmonare è determinata dall'insieme di resistenze opposte dai vasi polmonari disposti in serie ed in parallelo.

Essendo il fattore r relativo al raggio del vaso espresso alla quarta potenza, si deduce perché le RVP siano per lo più localizzabili a livello delle piccole arterie ed arteriole polmonari (vasi resistivi) e perché piccole alterazioni del calibro di questi vasi si associno a marcate alterazioni delle RVP (es. una riduzione del 10% del calibro di associa ad un aumento di circa il 50% delle RVP).

I limiti normali delle RVP e dei flussi polmonari sono stati riportati da diversi autori. Recentemente, Kovacs e collaboratori hanno ampiamente rivisto tutta la letteratura prodotta sullo studio del circolo polmonare mediante cateterismo cardiaco in soggetti sani (1).

Questi autori hanno analizzato 47 studi condotti su un totale di 1187 soggetti, 225 dei quali donne e 717 uomini. La PAPm a riposo derivata da questi studi era di  $14.0 \pm 3.3$  mmHg (valore alto della norma 20.6 mmHg), mentre le

RVP derivate a riposo erano di  $74 \pm 30 \text{ Dyn.s.cm}^{-5}$  ( $0.925 \pm 0.37$  unità di Wood, UW).

L'invecchiamento è associato ad un incremento delle RVP. Tuttavia, nonostante le RVP raddoppino, la PAPm presenta solo un lieve aumento, poiché in età avanzata si assiste anche ad una riduzione della portata cardiaca. (2-4).

Tenendo conto della legge di Hagen-Poiseuille ed assumendo che non intercorrano alterazioni nella lunghezza dei vasi polmonari e nella viscosità ematica, il raddoppio delle RVP dovrebbe essere associato ad una riduzione di circa il 16% del calibro dei vasi polmonari. Questa riduzione del calibro potrebbe essere secondaria a processi di rimodellamento vascolare polmonare o ad un incremento del tono delle fibrocellule muscolari lisce della tonaca media arteriolare, processi entrambi descritti nei soggetti anziani a livello del circolo sistemico. (5,6)

Pertanto, le PVR rappresentano un buon indicatore dello stato di costrizione o dilatazione dei vasi resistivi polmonari e sono pertanto utili nella pratica clinica per rilevare cambiamenti del calibro vasale, secondari ad alterazioni funzionali e/o strutturali del circolo polmonare.

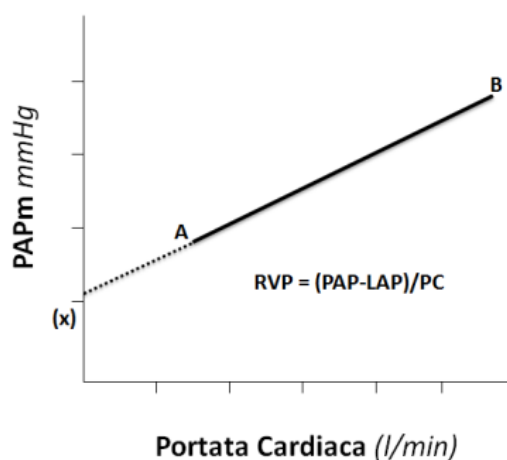
Il modello di Ohm, tuttavia, pone delle difficoltà qualora si interpretino le variazioni delle RVP durante esercizio fisico, a causa della dipendenza delle stesse dall'entità del flusso.

L'assunzione legata al calcolo delle PVR secondo il modello di Ohm stabilisce che il rapporto pressione/flusso (PAP-PC) nel circolo polmonare durante l'esercizio fisico è costante e incontra l'asse delle ascisse a livello di un valore uguale alla Pas (così che in assenza di flusso la PAPm e la Pas siano identiche).

Secondo questo modello, quindi, il rapporto pressione-flusso è pressoché lineare per ampi valori fisiologici di flusso e pressione polmonare (Fig.1) e pertanto, le RVP rimangono costanti durante esercizio fisico, qualunque sia il valore di PAPm o PC raggiunto(7).

Studi condotti su animali e uomini in condizioni ottimali di ossigenazione, a riposo e in posizione supina, hanno

Figura 1 Rappresentazione grafica del rapporto pressione/flusso nel circolo polmonare in accordo al modello "steady-flow"



La retta AB costituisce la rappresentazione grafica del rapporto pressione/flusso, la cui pendenza dipende dalle RVP. L'intercetta sull'asse delle ordinate (x) corrisponde al valore della Pas.

mostrato la validità di questo assunto, suggerendo così un completo reclutamento del circolo polmonare ed una minima distensibilità dei vasi polmonari in condizioni di normale ossigenazione. (7-9)

Tuttavia, l'ipossia e diverse patologie respiratorie e cardiologiche determinano un incremento sia della pendenza che dell'intercetta sull'asse delle ascisse della retta che descrive il rapporto PAPm-PC, ponendo dei problemi di interpretazione. (7).

## 2b. Il circolo polmonare secondo il modello "distensibile"

Il modello a flusso costante è ampiamente accettato, di semplice comprensione e ben si adatta a diverse condizioni fisiologiche e patologiche.

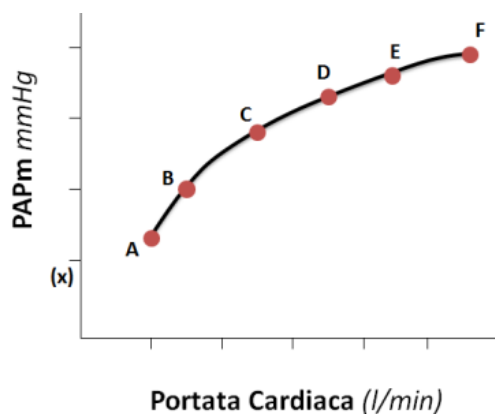
Tuttavia, in alcune condizioni questo modello mostra importanti limiti, come in caso di embolia polmonare, di incrementata viscosità ematica o di patologia cardio-respiratoria.

In queste circostanze, infatti, l'intercetta sull'asse delle ascisse, rappresentativa della pressione intravascolare in assenza di flusso, si ritrova a valori inferiori allo zero, incompatibilmente con la fisiologia umana, poichè non è possibile che la pressione atriale sinistra e quella vascolare polmonare raggiungano valori subatmosferici in qualsiasi fase del ciclo e condizione fisiopatologica.

Inoltre, benché diversi studi, basati sull'osservazione del comportamento della PAPm in condizioni di diversa PC, abbiano mostrato un rapporto lineare tra le due variabili, se vengono valutati più punti del rapporto PAPm-PC (almeno 5 coordinate) si rileva che il rapporto non è lineare, ma curvilineo (fig.2).

Questa curvilinearità è determinata dalla naturale distensibilità dei vasi

Figura 2 Rappresentazione grafica del rapporto pressione/flusso in accordo al modello distensibile



arteriolari, capillari e venosi del circolo polmonare ed è stata dimostrata in diverse condizioni sperimentali. (10-13)

Il modello “distensibile” è in grado di descrivere in modo affidabile il comportamento del circolo polmonare nelle diverse condizioni fisiologiche e patologiche; secondo questo modello, all’aumentare delle pressioni intravascolari e della portata cardiaca, le RVP si riducono gradualmente per aumentato calibro dei vasi polmonari.

Il modello “distensibile” è in grado di predire con elevata affidabilità i cambiamenti della pendenza del rapporto PAPm-CO in caso di embolia polmonare, alterazioni dei volumi polmonari ed ipossia (14-16) e di spiegare la dissociazione funzionale tra PAPm e Pas in determinate condizioni senza dover ipotizzare una pressione subatmosferica nelle cavità cardiache (14,16).

Tuttavia, le basi matematiche del modello distensibile sono molto complesse, tali da richiedere una larga serie di parametri e non solo i valori di PAPm e CO derivabili con un “semplice” cateterismo cardiaco. A causa di tale complessità, molti studiosi hanno continuato ad usare il più semplice modello di Ohm poiché esso dipende da sole due variabili, nonostante le limitazioni che esso presenta in diverse condizioni fisiopatologiche.

Linhean e colleghi hanno sviluppato una semplice equazione per descrivere la distensibilità del circolo polmonare (17), che richiede per il calcolo della stessa solo due parametri:

$$Ppa_m = \frac{\left[ (1 + \alpha Pla)^5 + 5\alpha R_0 Q \right]^{\frac{1}{5}} - 1}{\alpha}$$

Dove

$Ppa_m$  è la pressione arteriosa polmonare media

$Pla$  è la pressione atriale sinistra

$R_0$  sono le RVP totali a riposo

$Q$  è la portata cardiaca

$\alpha$  è l'indice di distensibilità dei vasi polmonari espresso in % di variazione del calibro vasale per ogni mmHg di incremento della pressione polmonare

In questo modello la variabile ematocrito è catturata da  $R_0$  e la variabile  $\alpha$  è considerata costante lungo tutto l'albero vascolare polmonare.

Quindi, tale modello permette di predire la PAPm a qualsiasi livello di Pas, PC, ematocrito e distensibilità  $\alpha$ .

Al contempo, disponendo dei valori di RVP, PAPm, Pas e PC a riposo e durante esercizio, l'equazione di Linehan permette di derivare l'indice di distensibilità  $\alpha$ , parametro che spiega la curvilinearità del rapporto PAPm-PC.

Reeves e collaboratori hanno pubblicato i dati sull'emodinamica polmonare derivati mediante cateterismo cardiaco destro a riposo e durante in esercizio in soggetti volontari sani. (18) In questo studio hanno mostrato che il valore di  $\alpha$  è pari a  $0.02 \pm 0.002\%/mmHg$  in condizioni di normo-ossia, indicando che il calibro dei vasi polmonari aumenta di circa il 2% per ogni mmHg di incremento della pressione trasmurale.

Reeves ha anche dimostrato che  $\alpha$  tende a ridursi con l'invecchiamento ed in condizioni di esposizione cronica ad una bassa tensione di ossigeno ambientale (non viene alterata, invece, in condizioni di ipossia acuta)

E' importante rilevare che questo valore ( $0,02\%/mmHg$ ) è stato rilevato in diverse condizioni sperimentali in diverse specie di mammiferi (19).

## **2c.Emodinamica polmonare durante esercizio fisico in normo-ossia**

I primi cateterismi cardiaci durante esercizio fisico furono eseguiti alla fine degli anni '40 del secolo scorso in volontari sani. I risultati furono contrastanti, rilevando sia piccoli incrementi, sia lievi riduzioni o assenza di alterazioni della PAPm all'aumentare della PC durante esercizio fisico di moderata intensità. (20, 21)



Tuttavia, studi successivi riportarono ripetutamente, in diverse condizioni sperimentali, un incremento lineare della PAPm in funzione dell'incremento della PC sotto sforzo fisico, con un rapido ritorno (< 1 min) ai valori registrati in condizioni di riposo.(22-26)

Reeves e colleghi hanno rilevato l'emodinamica polmonare a riposo e durante esercizio fisico (due misurazioni durante esercizio) in 63 volontari sani, suddivisi per fasce di età, riscontrando un rapporto lineare tra PAPm e PC durante sforzo fisico (27); in media il rapporto era

PAPm/ PC  $\approx$  1 mmHg.min.L-1            nei giovani adulti

PAPm/PC  $\approx$  2.5 mmHg.min.L-1            nei soggetti anziani (>60 anni)

indicando un incremento di circa 1 mmHg e di circa 2.5 mmHg per ogni L/min di aumento della portata cardiaca nei giovani e negli anziani, rispettivamente.

Questo studio ha pertanto confermato ciò che era stato dimostrato nei primi studi condotti sull'argomento: l'incremento della portata cardiaca sotto sforzo si accompagna ad un incremento della pressione arteriosa polmonare di entità lieve nei soggetti giovani, più marcato negli anziani.

Ovviamente, visto il rapporto direttamente proporzionale tra PAPm e PC, è verosimile riscontrare marcati aumenti della PAPm al picco dell'esercizio nei soggetti allenati in grado di sopportare carichi di lavoro estremi e di aumentare notevolmente la propria PC. E' questo un dato da tenere in ferma considerazione, poiché non è possibile valutare se un incremento della PAP durante sforzo sia fisiologico o patologico, a meno che non si disponga dei dati inerenti la portata cardiaca.

Per tale motivo la definizione di ipertensione arteriosa polmonare da sforzo, definita da un valore di PAPm > 30 mmHg sotto sforzo, è stata recentemente abbandonata.

## 2d. Emodinamica polmonare durante esercizio fisico in ipossia

L'esposizione acuta ad alte quote (> 2.500 m s.l.m.) si associa ad una rapida e marcata riduzione della massima capacità all'esercizio fisico; questo fenomeno è spiegabile con la riduzione del contenuto arterioso di ossigeno secondaria all'ipossia ipobarica caratteristica dell'altitudine (28).

Tuttavia, con i meccanismi fisiologici di adattamento che intervengono con l'acclimatamento, il contenuto arterioso di ossigeno viene ripristinato grazie all'aumentata concentrazione di emoglobina. La capacità all'esercizio fisico rimane comunque ridotta rispetto a quella rilevabile a livello del mare, per una ridotta portata cardiaca sotto sforzo (29).

La riduzione della portata cardiaca massimale nei soggetti esposti ad alta quota è stata più volte attribuita a diversi meccanismi, come la ridotta volemia, l'ipocapnia, l'aumentata viscosità ematica, l'alterata funzione del sistema nervoso autonomo o la ridotta contrattilità miocardica (30).

Un ulteriore elemento in grado di spiegare questa riduzione potrebbe essere la limitazione all'attività di pompa del ventricolo destro esercitata dall'aumentato *afterload* per vasocostrizione polmonare ipossica.

Infatti, è stato dimostrato che l'ipossia ipobarica, tipica dell'altitudine, induce rapidamente vasocostrizione polmonare. Questa risposta è caratterizzata da marcate differenze inter-individuali e tra le diverse specie, con soggetti o specie animali caratterizzati da un'intensa vasocostrizione ed altri/altre in cui tale risposta è quasi del tutto assente. (31)

La quasi immediata risposta vasocostrittrice all'ipossia ipobarica sembra essere indotta dall'inibizione dei canali voltaggio-dipendenti del potassio, localizzati sulla membrana delle fibrocellule muscolari lisce della tonaca media dei vasi polmonari. (32)

Tuttavia, a questa risposta funzionale immediata, seguono processi di rimodellamento vascolare polmonare che interessano la struttura delle pareti vascolari e che vedono coinvolti mediatori endoteliali.(32)

L'esatta sequenza del rimodellamento vascolare polmonare indotto dall'ipossia è poco nota. Negli esseri umani, l'aumento delle RVP si osserva dopo alcuni minuti dall'esposizione, si rafforza entro le prime due ore (33) e raggiunge il massimo entro le prime 24 ore (34, 35).

Dopo sei ore di esposizione, la discesa a quote inferiori o la somministrazione di ossigeno sono ancora in grado di determinare una rapida riduzione delle RVP. (36) Tuttavia, questa reversibilità è largamente persa dopo 24-48 ore di esposizione all'ipossia.

Pertanto, si desume che i meccanismi di rimodellamento vascolare indotti dall'ipossia ipobarica intervengano nelle prime 24 ore ed esercitino i loro effetti dopo 2-3 giorni di esposizione. (34,35)

In alcuni soggetti questa risposta è molto intensa (37) e poiché vengono interessati tutti i distretti vascolari polmonari, compreso quello venoso, è possibile che si abbia un aumento della PCP al di sopra dei valori soglia, tale da determinare edema polmonare da alta quota (HAPE). (33,35)

A causa dei meccanismi di vasocostrizione e rimodellamento vascolare polmonare, nei soggetti ad alta quota si registra quindi un aumento della PAPm, sia dopo esposizione acuta che cronica.

Maggiorini e colleghi hanno eseguito uno studio con cateterismo cardiaco su volontari sani con e senza precedenti anamnestici deponenti per HAPE; tale studio è stato condotto in condizioni di normo-ossia, ipossia normobarica acuta e dopo 1-2 giorni di esposizione all'ipossia ipobarica (alla quota di 4.559 m s.l.m.).(35) Nei soggetti senza antecedenti, la PAPm aumentava dal valore di 14 mmHg (con una PC media di 5.6 L/min) registrato in condizioni di normossia, al valore di 22 mmHg (PC 7.6 L/min) registrato in condizioni di ipossia normobarica (PaO<sub>2</sub> 38 mmHg), sino al valore di 26 mmHg (PC 6.3 L/min) registrato in condizioni di ipossia ipobarica (PaO<sub>2</sub> 45 mmHg). Nei soggetti con anamnesi positiva per HAPE, le RVP risultavano già più elevate in condizioni di normo-ossia, rispetto al gruppo controllo, con una PAPm di 16 mmHg (PC 5.3 L/min); la PAPm saliva a 27 mmHg (PC 6.5 L/min) in condizioni di ipossia normobarica acuta e a 38 mmHg (PC 6.3 L/min) dopo esposizione ad ipossia ipobarica. Pertanto, sia i soggetti normali che quelli con pregresso HAPE presentavano un'ipertensione polmonare più marcata dopo esposizione all'ipossia ipobarica,

rispetto all'ipossia normobarica acuta, con i soggetti HAPE caratterizzati da una risposta più intensa, tale da spiegare la causa dell'edema polmonare.

Gli studi eseguiti durante esercizio fisico hanno mostrato che l'ipossia aumenta la pendenza del rapporto PAPm-PC (38-41). Le misurazioni eseguite mediante cateterismo cardiaco nell'Operazione Everest II hanno rilevato un progressivo aumento della pendenza con l'aumento dell'altitudine.(34) Poiché in questi esperimenti non veniva registrato un consensuale aumento della Pas, si deduceva che l'aumento della PAPm era da attribuirsi quasi totalmente ad un aumento delle RVP e non ad una trasmissione a monte dell'incrementata pressione atriale sinistra per disfunzione diastolica del ventricolo sinistro indotta dall'ipossia.

Un solo studio non invasivo è stato condotto sull'argomento ed ha reclutato soggetti sani studiati a La Paz (Bolivia, 3.600-4.000 m s.l.m) mediante ecocardiografia a riposo e dopo sforzo lieve (carico di lavoro 50 Watt). Questo studio ha riscontrato una PAPm di 20 mmHg a riposo e di 29 mmHg all'acme di uno sforzo di lieve entità, con una pendenza PAPm-PC di  $3 \text{ mmHg/L}\cdot\text{min}^{-1}$ . (42)

Sempre il gruppo di ricerca di Reeves ha valutato i dati individuali derivati dall'Operazione Everest II per determinare gli effetti dell'esposizione cronica all'ipossia ipobarica sulle RVP e sull'indice di distensibilità  $\alpha$ . (43) I risultati ottenuti mostrano un incremento delle RVP totali da un valore base di  $2.3 \pm 0.2$  Unità di Wood (UW) registrato a livello del mare, sino ad un valore massimo di  $3.9 \pm 0.2$  UW registrato ad alta quota, con una contestuale riduzione dell'indice di distensibilità  $\alpha$  da un valore base di  $0.02 \pm 0.002$  ad un valore minimo di  $0.008 \pm 0.001 \text{ mmHg}^{-1}$  registrato ad alta quota.

Wagner e colleghi hanno rilevato, invece, un'assenza di cambiamenti significativi nell'indice di distensibilità  $\alpha$  dopo esposizione acuta ad ipossia ipobarica, concludendo che l'esposizione acuta, a differenza di quella cronica, non altera la distensibilità del circolo polmonare. (44) Tuttavia, in questo studio non si è registrato un aumento delle PVR, dato contrastante con gli studi precedentemente pubblicati e verosimilmente indicativo di un *bias* dello studio legato ad una popolazione di soggetti sani con scarsa risposta vascolare polmonare all'ipossia.

A favore dell'intervento di processi di rimodellamento nel condizionare le alterazioni delle proprietà meccaniche del circolo polmonare dopo esposizione cronica ad ipossia ipobarica sono i risultati ottenuti negli studi condotti ad alta quota con somministrazione di farmaci attivi nel contrastare tali processi e normalmente utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (sildenafil, bosentan, sitaxentan). (40,45-48).

In questi studi una significativa correlazione inversa è stata riscontrata tra la PAPm (stimata ecocardiograficamente a riposo) ed il consumo di ossigeno registrato all'acme di un test ergospirometrico ( $VO_{2max}$ ); questo dato è compatibile con l'ipotesi di una limitazione all'esercizio fisico determinato dall'aumentato *afterload* gravante sul ventricolo destro.

In questi studi la somministrazione di farmaci attivi sui processi di rimodellamento vascolare polmonare ha consentito un miglioramento della performance all'ergospiromeria, rinforzando tale ipotesi.(48)

Tuttavia, ulteriori studi su gruppi più larghi di soggetti sani sono necessari per poter valutare gli effetti dell'ipossia ipobarica acuta sulla distensibilità del circolo polmonare.

Un capitolo a parte va riservato alla caratterizzazione dell'emodinamica polmonare nei soggetti naturalmente viventi ad alta quota. Infatti, se numerosi sono gli studi condotti su volontari sani normalmente residenti a livello del mare e condotti ad alta quota a fini di ricerca, nettamente inferiori sono i dati concernenti l'emodinamica polmonare dei soggetti naturalmente esposti all'ipossia ipobarica. Inoltre, ancora più scarsi sono i dati registrati nei soggetti residenti ad alta quota affetti dalla *Chronic Mountain Sickness* o mal di montagna cronico o Sindrome di Monge.

La *Chronic mountain sickness* (CMS) è una sindrome osservabile nei soggetti residenti sopra i 2.500 m s.l.m. caratterizzata da esagerata policitemia sintomatica, ipossiemia ed ipertensione polmonare. Questi soggetti presentano una ridotta sopravvivenza ed elevata incidenza di scompenso cardiaco congestizio. (49,50)

La prevalenza della CMS nei nativi ad alta quota varia dall'1 al 30%, a seconda dell'altitudine, dell'etnia e delle comorbidità (es. bronchite cronica

ostruttiva) e rappresenta, pertanto, un importante problema sanitario per le comunità montane di diversi continenti (Sud America, Asia). (49,50)

I pazienti con CMS presentano ipertensione polmonare di severità proporzionale alla ridotta saturazione arteriosa di ossigeno (50), la quale sembra primariamente determinata da un'alterata risposta ventilatoria adattativa all'ipossia (51,52).

In questi soggetti è possibile registrare una ridotta capacità all'esercizio fisico. Questa ridotta tolleranza all'esercizio fisico è stata più volte attribuita all'ipossiemia e/o all'ipertensione polmonare.

D'altra parte, l'aumento della concentrazione di emoglobina e il miglioramento dei meccanismi di diffusione dei gas a livello dell'interfaccia alveolo-capillare, entrambi meccanismi riscontrati nella CMS, dovrebbero contrastare gli effetti della ridotta saturazione arteriosa(53).

La mancata comprensione della fisiopatologia di questa sindrome è da attribuirsi alla mancanza in letteratura di dati ottenuti durante esercizio fisico.

### **3- Scopo della tesi**

Nel corso dei tre anni del dottorato, ho focalizzato la mia ricerca sulla valutazione ecocardiografica dell'emodinamica polmonare durante esercizio fisico.

Agli inizi del corso, durante un periodo di circa 1 anno da me trascorso presso il Dipartimento di Fisiologia dell'Università di Bruxelles, sono stato attivamente impegnato in un progetto di ricerca internazionale volto a valutare l'applicabilità e l'accuratezza dell'ecocardiografia da sforzo per lo studio del circolo polmonare (cap. 4).

Successivamente, una volta dimostrate applicabilità e accuratezza della metodica, con lo stesso gruppo di studio abbiamo esteso la ricerca ad una popolazione più ampia di soggetti volontari sani, al fine di rilevare eventuali differenze nelle proprietà meccaniche polmonari legate al sesso (cap. 5).

Infine, ho preso parte ad una spedizione di ricerca internazionale condotta sull'altopiano andino peruviano alla quota di 4.350 m s.l.m. organizzata allo scopo di valutare in modo del tutto non invasivo gli adattamenti del circolo polmonare dopo esposizione all'ipossia ipobarica e le differenze nell'emodinamica polmonare tra soggetti sani normalmente residenti a livello del mare, soggetti sani normalmente residenti ad alta quota e soggetti residenti ad alta quota affetti da CMS (cap.6).

Presupposti scientifici, metodi di indagine e risultati delle suddette ricerche sono riportati e discussi nei capitoli successivi di questa tesi.

## **4- Applicabilità ed accuratezza dell'ecocardiografia da sforzo per lo studio del circolo polmonare**

### **4a. Scopo dello studio**

Lo scopo di questa ricerca è determinare l'applicabilità dell'eco-color-Doppler grafia da sforzo per lo studio delle proprietà meccaniche del circolo polmonare in una popolazione di soggetti sani.

I risultati di questo lavoro sono stati pubblicati nel 2010 in una rivista medica internazionale indicizzata.(54)

### **4b. Metodi**

Lo studio è stato condotto presso il laboratorio di ecocardiografia da stress del Dipartimento di Fisiologia dell'ospedale Erasme di Bruxelles.

Venticinque soggetti sani volontari sono stati studiati in modo consecutivo: 12 donne e 13 uomini, età media  $36 \pm 14$  anni (media  $\pm$  DS), altezza  $178 \pm 12$  cm peso di  $70 \pm 15$  kg.

Prima dei test, tutti i soggetti hanno fornito un consenso informato per la partecipazione al progetto. La ricerca è stata approvata dal comitato etico dell'ospedale Erasme.

Tutti i soggetti arruolati erano volontari sani, con stile di vita ottimale e discreto allenamento fisico (circa 2-5 ore di allenamento fisico/settimana), ma nessuno di essi era un atleta coinvolto in competizioni agonistiche.

Oltre ai 25 soggetti arruolati nello studio, tre ulteriori volontari sani sono stati valutati ed esclusi dopo uno screening iniziale per immagini ecocardiografiche non adeguate a riposo.



Il protocollo comprendeva:

- un ecocardiogramma con color-Doppler a riposo standard;
- misure ecocardiografiche inerenti l'emodinamica polmonare eseguite durante esercizio fisico e nella fase di recupero a 5-10-15 e 20 minuti.

Il protocollo utilizzato per l'esercizio fisico comprendeva una prova al cicloergometro con carico incrementale; il carico basale era di 20 Watt e veniva potenziato di 20 W ogni 2 minuti sino al massimo carico tollerato dal soggetto.

Criteri di interruzione per il test erano:

- dolore muscolare arti inferiori/dispnea;
- dolore toracico;
- comparsa di aritmie complesse all'elettrocardiogramma;
- eccessivo rialzo pressorio

Le misure ecocardiografiche durante sforzo venivano eseguite nel corso del II minuto di ogni step.

Durante l'esercizio fisico veniva continuamente monitorata la traccia elettrocardiografica (ECG a 12 derivazioni) e periodicamente misurata la pressione arteriosa con sfigmomanometro (al termine di ogni step).

Gli esami ecocardiografici sono stati eseguiti con dispositivo Vivid 7 (GE Ultrasound, Norway) su un letto-ergometro orientabile adatto all'ecocardiografia da sforzo (Ergoline, model 900 EL, Germany) ruotato a sinistra di circa 20-30° .

I seguenti parametri sono stati esaminati durante esercizio fisico:

- Portata cardiaca (PC), calcolata dall'integrale velocità-tempo, ottenuto dalla curva Doppler del flusso aortico ( $LVOT_{VTI}$ ), e dall'area di sezione dal tratto di efflusso del ventricolo sinistro ( $LVOT_{DIAM}$ ), mediante la formula:  $PC = ((0,785 * LVOT_{DIAM}^2) \times LVOT_{VTI} \times Fc)$  (55)
- Pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs), calcolata dalla velocità massima di rigurgito tricuspidalico e dalla stima della pressione atriale

- destra, usando la formula semplificata dell'equazione di Bernoulli ed assegnando un valore di 5 mmHg alla pressione atriale destra; (56)
- Pressione arteriosa polmonare media (PAPm), ottenuta mediante la formula :  $PAPm = (0,6 * PAs) + 2$ ; (57)
  - Pressione atriale sinistra (PAs), stimata dal rapporto tra la velocità dell'onda E del flusso trans mitralico al Doppler spettrale e la velocità E' dell'escursione proto-diastolica dell'anello mitralico al Doppler tissutale:  $PAs = 1,9 + (1,24 * E/E')$ ; (58)

Ottenuti questi parametri emodinamici durante sforzo fisico, veniva successivamente derivato il valore delle resistenze vascolari polmonari (RVP), calcolate dal rapporto tra il gradiente pressorio transpolmonare (PAPm-Pas) e la portata cardiaca (PC):

$$RVP = (PAPm - Pas) / PC.$$

Ogni esame veniva registrato su supporto ottico e successivamente analizzato da due diversi osservatori in doppio cieco.

La variabilità intra-osservatore è stata valutata su un campione random di 10 registrazioni, su 5 misure successive eseguite dallo stesso operatore sullo stesso esame sia in condizioni di riposo, sia all'acme dell'esercizio fisico. La variabilità veniva quindi calcolata dal rapporto tra la deviazione standard e la media delle misurazioni.

La variabilità inter-osservatore veniva calcolata dal prodotto di 1.98 per la radice quadra del prodotto delle deviazioni standard ottenute dai due operatori [=  $1.98 \times \sqrt{DS_1 \times DS_2}$ ], sia per le misure ottenute a riposo, sia per quelle ottenute durante esercizio.

La linearità del rapporto PAPm-PC è stata analizzata qualitativamente e quantitativamente prima e dopo normalizzazione ottenuta mediante l'applicazione della tecnica di Poon (59)

L'analisi di regressione lineare è stata effettuata per valutare la correlazione tra PAPm e PC.

Infine, ogni rapporto PAPm-PC è stato valutato secondo l'equazione di Linehan (17)

$$Ppa_m = \frac{\left[ (1 + \alpha Pla)^5 + 5\alpha R_0 Q \right]^{\frac{1}{5}} - 1}{\alpha}$$

per calcolare l'indice di distensibilità  $\alpha$ , espresso in cambiamento % del diametro vasale per ogni mmHg di incremento della pressione transmurale.

I risultati sono espressi come media  $\pm$  DS. L'analisi statistica si è basata sull'analisi della varianza. Quando il valore F ha raggiunto un valore critico  $p < 0.05$ , il test di Student modificato (per dati appaiati e non) è stato utilizzato nelle specifiche situazioni (60).

#### 4c. Risultati

In tutti i soggetti ai diversi livelli di esercizio fisico è stato possibile ottenere immagini ecocardiografiche e Doppler di buona qualità. Pertanto, tenendo conto che in fase di screening sono stati esclusi tre soggetti, si desume che la metodica è applicabile nell'88% dei casi.

La variabilità intra-osservatore registrata per i valori di PAPs e PC era, rispettivamente, del 4.3% e del 4% in condizioni di riposo; al picco di esercizio tali valori sono saliti all'8.2% e 7.7%, rispettivamente.

La variabilità inter-osservatore registrata per i valori di PAPs e PC era, rispettivamente, dell'1.9% e del 4.9% in condizioni di riposo; al picco di esercizio tali valori sono saliti all'7.9% e 13.9%, rispettivamente.

I valori di PAPm stimati dai due osservatori indipendenti erano di  $13.3 \pm 2.2$  e  $13.5 \pm 2.8$  mmHg a riposo e di  $31.8 \pm 6.9$  e  $30.8 \pm 7.3$  mmHg al picco d'esercizio (p NS). I valori di PC stimati dai due osservatori indipendenti erano di  $4.7 \pm 1.0$  e  $.8 \pm 0.97$  L/min a riposo e di  $17.7 \pm 3.9$  e  $18.0 \pm 4.2$  mmHg al picco d'esercizio (p NS).

Il massimo carico di lavoro raggiunto era di  $170 \pm 51$  W. Come mostrato in tabella 1, l'esercizio fisico massimale si accompagnava ad un incremento di 4

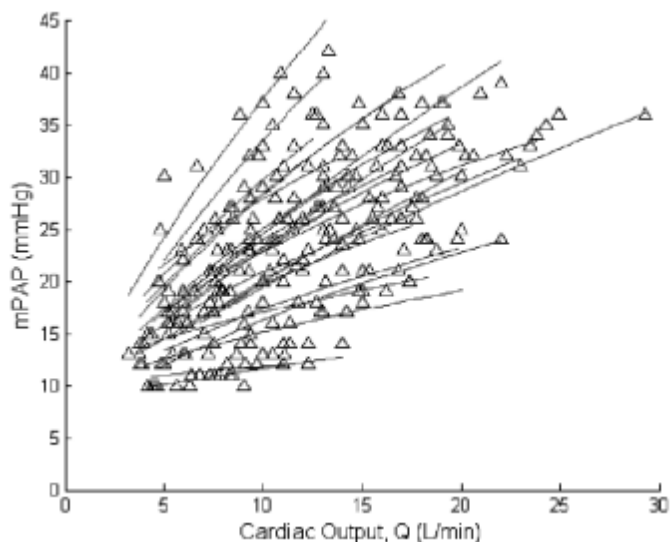
volte della PC rispetto al valore registrato a riposo, con un incremento della PAPs tale da raggiungere valori superiori ai 40 mmHg.

Al picco dell'esercizio, infatti, ben 19 soggetti mostravano una PAPs > 40 mmHg e 14 di essi una PAPm > 30 mmHg, valore precedentemente considerato diagnostico per ipertensione polmonare da sforzo.

Sia la PAPs che la PC mostravano una marcata riduzione al 5' della fase di recupero, pur rimanendo al di sopra dei valori registrati a riposo. Al 20' di recupero, la PAPs ritornava ai valori pre-esercizio fisico, mentre la PC rimaneva lievemente più elevata. Durante esercizio fisico non si registravano alterazioni dei valori di Pas e RVP.

Il rapporto PAPm-PC ottenuto mostrava un andamento curvilineo, a concavità rivolta verso l'asse delle ascisse, con un andamento prevedibile secondo il modello distensibile. (Fig 3)

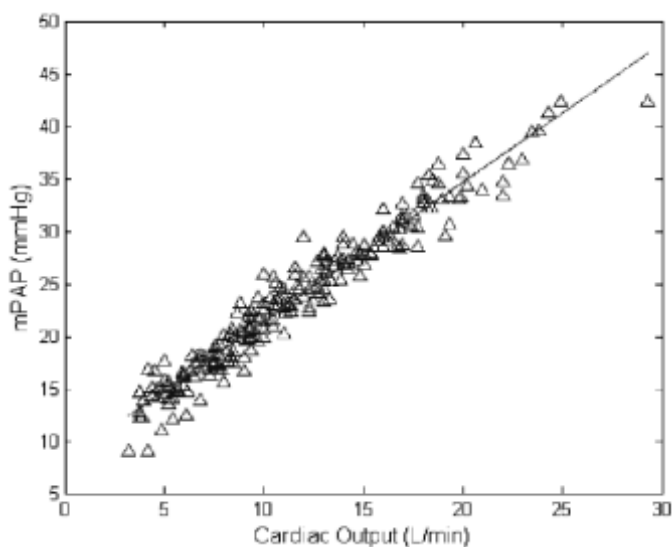
**Figura 3** Relazione tra pressione arteriosa polmonare media (mPAP) e Portata Cardica (Cardiac Output, Q) misurate a riposo e durante esercizio fisico.



Ogni rapporto PAPm-PC era anche ben descritto dal modello di Ohm, con una pendenza media della relazione lineare di  $1.37 \pm 0.65$  mmHg min/L, un'intercetta di  $8.2 \pm 3.6$  mmHg, ed un coefficiente di correlazione  $R^2$  di  $0.92 \pm 0.06$  ( $p = 0.0018 \pm 0.005$ ).

Dopo normalizzazione secondo Poon, la pendenza del rapporto PAPm-PC era di 1.32 mmHg min/L, con un'intercetta di 8.2 mmHg e un valore di  $R^2$  di 0.95 ( $p < 0.0001$ ) (Fig 4).

**Figura 4** Relazione tra pressione arteriosa polmonare media (PAPm) e portata cardiaca (Cardiac Output) dopo correzione secondo Poon<sup>59</sup>



Il valore medio dell'indice di distensibilità  $\alpha$  era di  $0.017 \pm 0.018$  mmHg-1.

Le relazioni tra carico di lavoro, PAPs e PC erano pressochè lineari, con un rapporto PAPs-PC di  $1.93 \pm 0.19$  mmHg.min/L ( $R^2 = 0.92 \pm 0.06$ ;  $p < 0.005$ ) e PAPs-Watt di  $0.17 \pm 0.07$  mmHg/W ( $R^2 = 0.95 \pm 0.04$ ;  $P < 0.001$ ).

#### 4d.Discussione

I risultati di questo studio mostrano che l'ecocardiografia da sforzo è una metodica di indagine applicabile allo studio del circolo polmonare e fornisce valori emodinamici comparabili a quelli ottenuti mediante studio emodinamico invasivo con una variabilità inter- e intra-osservatore accettabili.

Il rapporto tra pressione polmonare e flusso è stato per molto tempo descritto come lineare, con intercetta estrapolata uguale o lievemente più elevata della Pas a riposo (4,5).

Questo atteggiamento del rapporto PAPm-PC è spiegato dall'effetto combinato di resistenza e distensione del circolo polmonare.

Gli studi invasivi precedentemente condotti sull'argomento hanno mostrato una pendenza del rapporto PAPm-PC di  $0.94 \pm 9.4$  mmHg.min/L con un intercetta estrapolata di  $8.2 \pm 7.9$  mmHg nei giovani adulti, ed una pendenza di  $2.54 \pm 0.77$  mmHg.min/L con un'intercetta di  $2.3 \pm 5.4$  mmHg nei soggetti anziani(27).

La pendenza media del rapporto PAPm-PC, pari a  $1.37$  mmHg min/L, derivata in questo studio condotto su una popolazione omogenea di soggetti di mezza età è quindi in accordo con i valori derivati con metodica invasiva.

I risultati di questo studio mostrano, inoltre, che tale rapporto più che lineare è curvilineo, in accordo con il modello distensibile. (61)

Infatti, in questo studio è stato possibile calcolare per la prima volta in modo del tutto non invasivo l'indice di distensibilità  $\alpha$ , con valori ottenuti molto simili a quelli derivati precedentemente con cateterismo cardiaco (18,19).

Questa coincidenza tra i valori ottenuti in questo studio e quelli ottenuti in precedenza con indagini invasive, pur non costituendo una prova, rappresenta un valido argomento a supporto della validità dell'ecocardiografia da sforzo come metodica di indagine del circolo polmonare durante esercizio fisico. Infatti, data la complessità dell'equazione utilizzata per calcolare  $\alpha$ , è inverosimile che tale concordanza nei valori derivati sia da attribuire al caso.

Per il calcolo della PAPm ci siamo avvalsi di un'equazione precedentemente validata da studi invasivi condotti a riposo e durante sforzo in soggetti sani e con patologia vascolare polmonare. (57,62). E' interessante notare come i valori di PAPm così derivati conducano ad una stima realistica dell'indice di distensibilità.

In questo studio, la Pas stimata dal rapporto  $E/E'$  non è aumentata durante esercizio fisico, dato che sembra contraddire gli studi invasivi precedentemente condotti (8,61).

Altri studi hanno convalidato questa metodica di calcolo della Pas, rapportando i valori ecocardiografici a quelli ottenuti con cateterismo cardiaco mediante pressione di incuneamento capillare polmonare, una pressione che viene considerata uguale alla Pas in assenza di patologia interessante il distretto venoso polmonare (58,63).

Tuttavia, la stima ecocardiografica della Pas è associata ad un ampio intervallo di confidenza, con una DS di  $\pm 3.8$  mmHg rispetto al valore medio stimato a riposo (58); inoltre, non è sempre stato rilevato un rapporto lineare tra Pas ecocardiografica ed invasiva durante esercizio fisico (63). Queste limitazioni nella metodica potrebbero aver influenzato la stima della Pas durante esercizio, influenzando negativamente sulla stima delle RVP, che nella nostra popolazione di studio non variano con lo sforzo fisico, e sull'ampio intervallo di confidenza da noi registrato nella stima dell'indice  $\alpha$ .

È comunque interessante notare che queste limitazioni non sembrerebbero influire sul calcolo del valore medio dell'indice di distensibilità, avvalorando le ipotesi a favore di una maggiore influenza della PAPm sulla distensibilità del distretto arteriolare del circolo polmonare, distretto che normalmente rappresenta il sito di maggiore resistenza al flusso. (61)

D'altra parte, recenti studi condotti con cateterismo cardiaco da sforzo in persone allenate indicano che per un carico medio di 170 Watt ed una portata cardiaca al picco di 20 L/min, valori raggiunti dalla nostra popolazione oggetto di studio, non si registrano incrementi significativi della Pas (64). Pertanto, l'assenza di cambiamenti o solo lievi incrementi della Pas potrebbero non essere rilevati dalla metodica ecocardiografica e non rappresentare comunque un limite nell'analisi della meccanica vascolare polmonare.

Una peculiarità del nostro studio è il metodo utilizzato che ci ha consentito di registrare i valori emodinamici durante tutti gli step dell'esercizio fisico. Precedentemente, invece, altri gruppi di studio hanno utilizzato l'ecocardiografia da sforzo, limitandosi però a misurare il valore di picco della PAPs registrato nelle primissime fasi successive al termine di un esercizio massimale e non tendendo in considerazione l'importanza della portata cardiaca come variabile in grado di influenzare il valore di PAPm, essenziale per il calcolo delle RVP

Infatti, come dimostrato dal nostro studio, la PAPs mostra una rapida e variabile riduzione durante le prime fasi di recupero e pertanto la stima della stessa al termine dell'esercizio, benchè eseguita nell'immediato recupero, potrebbe portare ad una falsa stima della PAPs raggiunta al picco dell'esercizio, inficiando così i dati ottenuti e le valutazioni compiute sullo stato del circolo polmonare.

## **5- Differenze nelle proprietà meccaniche del circolo polmonare legate al sesso**

### **5a. Scopo dello studio**

Una volta validata l'applicabilità e l'accuratezza dell'ecocardiografia da sforzo per lo studio del circolo polmonare in una piccola popolazione di soggetti sani, abbiamo esteso lo studio ad una più ampia popolazione di soggetti volontari di entrambi i sessi per valutare eventuali differenze di genere nelle proprietà del circolo polmonare.

Studi di popolazione hanno infatti mostrato che le donne presentano rispetto agli uomini volumi polmonari statici inferiori e ridotti volumi espiratori massimali (71,72).

Queste differenze di genere nella fisiologia dell'apparato respiratorio persistono anche dopo aggiustamento dei valori ottenuti per le dimensioni corporee, configurando un quadro definito di "disanapsi", termine utilizzato per descrivere lo sviluppo sproporzionato, ma fisiologico, delle vie aeree e del parenchima polmonare rispetto alle dimensioni corporee (71,72).

Pertanto, nelle donne il relativo deficit restrittivo potrebbe spiegare l'aumentato lavoro respiratorio ed eventualmente l'ipossiemia da sforzo; d'altra parte, gli scambi gassosi non sembrano risentire di queste influenze di genere. (73)

Anche il controllo della respirazione è differente nelle donne, a causa di un'incrementata chemo-sensibilità periferica legata ai livelli di progesterone circolante e responsabile di una lieve, ma statisticamente significativa, riduzione della pressione parziale di CO<sub>2</sub> arteriosa. (75)

Se esistano e che influenza abbiano le differenze di genere sul circolo polmonare è ancora poco chiaro.

I diversi studi pubblicati in letteratura hanno fallito nell'identificare eventuali differenze nelle PVR a riposo o durante esercizio dopo correzione della



PC per la superficie corporea. Tuttavia, gli studi condotti durante esercizio fisico sono pochi e con carichi di lavoro relativamente bassi, così che delle piccole differenze potrebbero non essere state identificate. (1, 27)

E' comunque interessante notare che l'ipertensione arteriosa polmonare è più comune nei soggetti di sesso femminile (76, 77), mentre è stato dimostrato che gli estrogeni esercitano un effetto protettivo in diversi modelli sperimentali di ipertensione polmonare (76, 77). Questo paradosso rimane ancora non completamente spiegato. (80)

I risultati di questo studio sono stati riportati in un lavoro scientifico attualmente in revisione presso una rivista medica internazionale.

## **5b. Metodi**

Questa ricerca è stata condotta presso i laboratori di ecocardiografia delle università di Bruxelles, Napoli e Catania, con l'utilizzo del medesimo protocollo di indagine descritto nel capitolo precedente.

In questo studio multicentrico sono stati reclutati 113 soggetti sani volontari (57 donne e 56 uomini), attivi, con età media di  $37 \pm 13$  anni, peso di  $70 \pm 11$  kg ed altezza di  $173 \pm 9$  cm. I risultati sono presentati come media  $\pm$  DS. L'analisi statistica si è avvalsa del calcolo della regressione lineare con il metodo dei minimi quadrati e del test t di Student dopo valutazione della distribuzione con test di D'Agostino.

Distribuzioni non normali sono state riscontrate nei valori dell'indice di distensibilità  $\alpha$  e della pendenza dei rapporti PAP-PC; in tali casi si è fatto ricorso al test di Wilcoxon. Una  $p < 0.05$  è stata considerata significativa.

## 5c. Risultati

Immagini ecocardiografiche sono state ottenute in tutti i soggetti nelle diverse condizioni di studio. L'esercizio fisico è stato ben tollerato da tutti i partecipanti allo studio.

Come mostrato in tabella 2, i due gruppi di studio (uomini vs donne) presentavano una simile età media, mentre le donne mostravano una minore superficie corporea.

A riposo i valori di PAPm erano simili, mentre sia PC che indice cardiaco (IC) erano più alti negli uomini e le RVP più alte nelle donne (ma non dopo indicizzazione per superficie corporea).

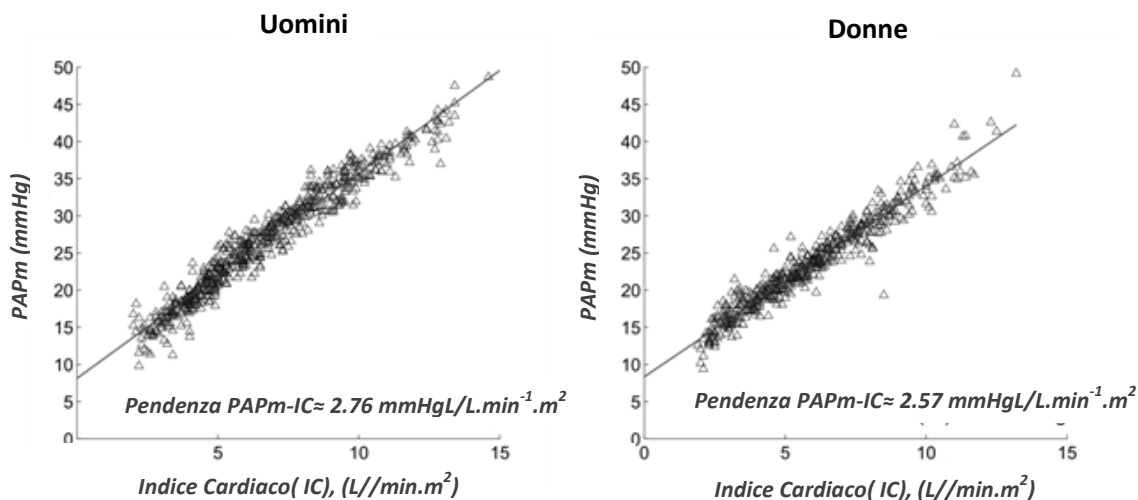
Il limite alto della PAPm, calcolato come la somma del valore medio più due volte la DS, è risultato di 21 mmHg sia negli uomini che nelle donne.

Al picco d'esercizio gli uomini hanno raggiunto un più alto carico di lavoro, con valori superiori di PC, IC e PAPm, mentre non si sono registrate differenze nelle RVP. Durante lo sforzo fisico è stato inoltre rilevato un lieve incremento della Pas, del valore massimo di circa 2 mmHg all'acme dello sforzo, di entità simile nei due sessi.

Il limite alto della norma per la PAPm durante esercizio fisico era di 48 mmHg negli uomini e 45 mmHg nelle donne.

Le pendenza dei rapporti PAP-PC e PAPm-Ci non era dissimile tra i due sessi; questa assenza di differenze significative tra i due gruppi di studio persisteva anche dopo normalizzazione dei dati secondo Poon (Fig 5).

Figure 5. Pendenza del rapporto PAPm-IC dopo normalizzazione secondo Poon<sup>59</sup>



I rapporti PAPm-PC individuali mostravano un andamento lievemente curvilineo, in accordo con la distensione del circolo polmonare determinate dagli alti flussi raggiunti durante esercizio fisico secondo il modello distensibile. La curvilinearità era molto più evidente nelle donne, così come confermato dal valore dell'indice di distensibilità  $\alpha$ .

Come mostrato in tabella 3, il genere non determina differenze nei valori di  $\alpha$  a riposo, mentre al picco d'esercizio gli uomini mostrano un valore nettamente inferiore.

Nelle donne, inoltre,  $\alpha$  ha mostrato una progressiva riduzione con l'aumentare dell'età ( $-0.025 \text{ \%}/\text{mmHg}/\text{year}$ ,  $R^2 = 0.07$ ), sino a valori simili a quelli degli uomini dopo i 50 anni.

## 5d. Discussione

Il risultati di questo studio mostrano che differenze di genere esistono nelle proprietà del circolo polmonare dei soggetti sani e che queste persistono anche dopo correzione per superficie corporea.

Pertanto, queste differenze vanno attribuite ad una diversità delle proprietà meccaniche dei piccoli vasi arteriosi polmonari e non ad un fenomeno di disinapsi.

Precedenti revisioni condotte sull'argomento e basate su studi invasivi hanno fallito nel rilevare differenze di genere nell'emodinamica polmonare. Il motivo potrebbe essere legato al numero relativamente basso di soggetti

arruolati in questi studi e alle poche coordinate pressione-flusso estrapolate durante esercizio fisico; inoltre, in questi studi il carico di lavoro imposto era relativamente basso, con basse portate cardiache raggiunte da entrambi i sessi, così da rendere difficile il riscontro di differenze di genere. (1,27)

Poiché la pressione arteriosa polmonare dipende strettamente dal flusso ematico (PC), nel nostro studio abbiamo focalizzato l'attenzione sui rapporti PAPm-IC per definire le proprietà del circolo polmonare. Anche in questo studio, condotto su una popolazione ampia di mezza età, il valore medio della pendenza PAPm-PC è stato di 1.5 mmHg/L/min, in accordo, quindi, con gli studi invasivi già citati.

Anche l'indice di distensibilità  $\alpha$  calcolato in modo non invasivo è risultato essere molto simile a quello derivato con metodica invasiva. Nello specifico, il coefficiente  $\alpha$  è risultato più alto nelle donne, sia quando calcolato sull'intero range dei valori di PAPm e PC ottenuti durante sforzo, sia quando calcolato con i soli valori ottenuti al picco d'esercizio; viceversa, il valore di  $\alpha$  misurato tenendo conto dei soli valori emodinamici rilevati a riposo è risultato simile tra i due sessi.

Pertanto, nelle donne il circolo polmonare è apparso in grado di accogliere flussi ematici maggiori nell'unità di tempo a parità di valori pressori polmonari, anche se questa proprietà non è riscontrabile con il solo calcolo delle RVP o con il rapporto lineare PAPm-IC.

Precedenti studi hanno dimostrato che la distensibilità del circolo polmonare si riduce con l'avanzare dell'età o in caso di ipossia (18). In questo studio il valore di  $\alpha$  è risultato inferiore nei soggetti di età più avanzata, con un valore medio sceso da 1.7 a 1 %/mmHg nelle donne ed un valore medio costante di 1 %/mmHg negli uomini.

La PC è risultata più bassa nelle donne rispetto agli uomini, in accordo con gli studi pubblicati in precedenza. (6,7) Sorprendentemente, questa differenza è in parte rimasta anche dopo correzione per superficie corporea.

Uno studio recentemente pubblicato e condotto con l'ausilio della risonanza magnetica cardiaca ha confermato un più basso valore di PC nelle donne, con una differenza che però si annulla quando si tiene conto dell'IC, con valori misurati di IC di circa 3.0 L/min/m<sup>2</sup> negli uomini e di 2.8 L/min/m<sup>2</sup> nelle donne (85, 86).

Tuttavia, in questo studio i volumi e la massa del ventricolo destro erano più bassi nelle donne, anche quando corretti per le dimensioni corporee.

Il nostro studio suggerisce che questo dato potrebbe essere legato ad un minore *afterload* gravante sul ventricolo destro nei soggetti di sesso femminile, legato ad una maggiore distensibilità del circolo polmonare.

Pertanto, dall'analisi dei dati ottenuti, si può concludere che le donne presentano una maggiore distensibilità del circolo polmonare e questo dato potrebbe in parte spiegare il perché le donne affette da ipertensione arteriosa polmonare presentino una prognosi migliore rispetto agli uomini.

Tuttavia, rimane ancora da chiarire perché l'ipertensione arteriosa polmonare sia più frequente nei soggetti di sesso femminile.

## **6- L'ipertensione polmonare come fattore limitante la capacità all'esercizio fisico nei soggetti ad alta quota**

### **6a. Scopo dello studio**

L'esposizione ad alta quota è associata ad una ridotta capacità d'esercizio aerobico. Questo fenomeno è spiegabile con un ridotto contenuto arterioso d'ossigeno, ma anche con alterazioni dell'apparato cardiovascolare che esitano in una ridotta portata cardiaca massimale. (28, 29)

I meccanismi responsabili della ridotta capacità ad aumentare la portata cardiaca ad alta quota non sono del tutto chiari. (87)

Una delle possibili spiegazioni che recentemente è stata avanzata risiede nella limitazione imposta all'attività di pompa del ventricolo destro da parte della vasocostrizione polmonare ipossica.

Un incremento del massimo carico di lavoro associato ad una riduzione della pressione arteriosa polmonare è stato dimostrato dopo assunzione di farmaci attivi sui vasi polmonari (sildenafil, bosentan, sitaxentan) in volontari sani esposti all'ipossia ipobarica, avvalorando l'ipotesi della vasocostrizione polmonare ipossica come fattore limitante la portata cardiaca nello sforzo ad alta quota. (45, 46, 48)

La descrizione delle proprietà meccaniche del circolo polmonare negli studi sino ad oggi condotti ad alta quota è stata basata sull'analisi dei valori emodinamici eseguita a riposo o durante esercizio fisico ampiamente submassimale. Per tale motivo si dispone di pochi dati utili a descrivere appieno il comportamento del circolo polmonare sotto sforzo.

In questo studio il gruppo di ricerca di cui ho fatto parte ha indagato le proprietà meccaniche del circolo polmonare in diverse condizioni ambientali al fine di poter per la prima volta stimare in modo del tutto non invasivo gli adattamenti cui va incontro il circolo polmonare dei soggetti residenti a livello del mare quando esposti ad alta quota.

Inoltre, oltre a volontari sani normalmente residenti a livello del mare (*lowlanders*), sono stati arruolati volontari sani normalmente residenti ad alta quota (*highlanders*) e volontari residenti ad alta quota affetti da *Chronic Mountain Sickness* (CMS).

I soggetti nati e residenti ad alta quota (*highlanders*) vivono in un ambiente caratterizzato da una bassa pressione atmosferica e da una bassa pressione parziale ambientale di O<sub>2</sub> (ipossia ipobarica). Di conseguenza, questi soggetti presentano una bassa tensione di O<sub>2</sub> (pO<sub>2</sub>) alveolare, ipossiemia e policitemia.

Tuttavia, gli *highlanders* presentano una capacità all'esercizio fisico aerobico paragonabile, se non talvolta superiore, ai *lowlanders*.<sup>(50)</sup> Questo fenomeno è stato attribuito ai meccanismi di adattamento che si instaurano e che consentono di ridurre il gradiente esistente tra la p O<sub>2</sub> alveolare e la pO<sub>2</sub> nel microcircolo tissutale.

L'apparato cardiovascolare dei soggetti *highlanders* presenta inoltre, delle importanti differenze anatomo-funzionali rispetto ai soggetti *lowlanders*, qualitativamente simili a quelle riscontrabili in determinate patologie condizionanti ipossiemia e policitemia.

Infatti, gli *highlanders* mostrano una lieve ipertensione polmonare, ipertrofia ventricolare destra ed una lieve ipertrofia della tonaca media arteriolare polmonare. Queste differenze anatomiche tra *highlanders* e *lowlanders* diventano evidenti dopo i primi mesi di vita; alla nascita, infatti in entrambi i casi si mostra ipertrofia ventricolare destra e muscolarizzazione dei vasi arteriolarari polmonari. Tuttavia, nei mesi successivi emerge una chiara divergenza: nei *lowlanders* l'ipertrofia ventricolare destra regredisce e le arteriole polmonari perdono parte della loro componente muscolare, mentre negli *highlanders* permane il cosiddetto *pattern fetale*.

Parallelamente ai cambiamenti strutturali, si osserva una riduzione rapida e marcata della PAP nei *lowlanders* dopo i primi mesi di vita; negli *highlanders*, invece, si assiste solo ad una lieve riduzione della PAP con valori pressori polmonari superiori alla norma riscontrabili in età adulta-.

Queste differenze anatomo-funzionali sono molto più marcate nei soggetti affetti da *Chronic Mountain Sickness* (CMS).

Un *Consensus Document* promosso dalle società scientifiche internazionali definisce la CMS come: *“Una sindrome clinica che si manifesta in soggetti nati, o residenti da lungo tempo, in luoghi posti al di sopra di 2500 metri dal livello del mare. Essa è caratterizzata da eccessiva eritrocitosi (per le donne, Hb  $\geq$ 19 g/dL; per gli uomini, Hb  $\geq$ 21 g/dL), grave ipossiemia e, in alcuni casi, ipertensione polmonare moderata o grave che può evolvere in cuore polmonare, con conseguente scompenso cardiaco congestizio. Il quadro clinico della CMS scompare gradualmente dopo la discesa a bassa quota e si ripresenta con il ritorno ad HA.”*(90)

Questa condizione è stata descritta in soggetti residenti sull’altipiano sud americano, ma anche in Colorado e nelle comunità dell’Himalaya.

L’elemento condizionante lo sviluppo di un’eccessiva eritrocitosi sembra essere legato ad una mancata risposta ventilatoria all’ipossia ipobarica.(91-94)

Una riduzione graduale dell’ iperventilazione, sino a veri e propri quadri ipoventilatori, è il probabile meccanismo che dà inizio ad una cascata di eventi che porta ad un progressivo deterioramento dell’adattamento ed allo sviluppo della CMS.

La CMS è pertanto inquadrabile come una malattia da ipoventilazione alveolare cronica che si traduce in una complessa sindrome caratterizzata da:

- anomalie respiratorie: ipoventilazione alveolare, ipercapnia relativa, *mismatch* ventilatorio-perfusione, ipossiemia;
- anomalie ematologiche: eccessiva policitemia, iperviscosità ematica, ipervolemia;
- anomalie cardiopolmonari: moderata o grave ipertensione polmonare sino allo scompenso cardiaco congestizio;
- sintomi neurologici: disturbi del sonno, mal di testa, vertigini, stanchezza, acufeni, parestesie.

Quando i pazienti affetti da CMS vengono trasferiti a livello del mare, segni e sintomi migliorano rapidamente.

I soggetti affetti da CMS presentano una ridotta aspettativa di vita ed un livello di pressione polmonare inversamente proporzionale alla saturazione arteriosa di O<sub>2</sub>.(90,91)



In questi soggetti la capacità all'esercizio fisico aerobico potrebbe essere ridotta a causa dell'ipertensione polmonare e dell'ipossiemia; tuttavia, l'incremento della concentrazione ematica di emoglobina e l'aumento della diffusione dei gas all'interfaccia alveolo-capillare dovrebbe in parte contrastare l'effetti dell'ipossia e della bassa saturazione arteriosa di O<sub>2</sub>(92), avvalorando l'ipotesi di una limitazione prettamente cardiovascolare alla capacità funzionale di questi soggetti.

Tuttavia, pochi dati sono stati pubblicati in letteratura sul comportamento del circolo polmonare durante esercizio fisico, poiché il test ergometrico è comunemente considerato controindicato in questi pazienti.

Questo studio, quindi, ha lo scopo di caratterizzare l'emodinamica polmonare dei pazienti affetti da CMS, paragonandoli ad *highlanders* sani e *lowlanders*.

I risultati di questo studio sono stati riportati in un lavoro scientifico attualmente in revisione presso una rivista medica internazionale.

## **6b. Metodi**

Lo studio è stato condotto da un gruppo di ricerca internazionale, diretto dal Prof. Robert Naeije del Dipartimento di Fisiopatologia dell' Università Libre de Bruxelles (Belgio).

In questo studio sono stati arruolati 13 pazienti affetti da CMS, 15 *Highlanders* e 24 *Lowlanders*; tutti i volontari sani hanno fornito il proprio consenso informato allo studio. I risultati dei soggetti *highlanders* e dei pazienti affetti da CMS sono stati paragonati a quelli di un sottogruppo di 15 *lowlanders*, selezionati secondo età e superficie corporea per favorire il confronto dei dati.

I pazienti CMS e i controlli *highlanders* sono tutti soggetti nati e vissuti permanentemente a Cerro de Pasco, in Perù, a 4350 m s.l.m.. I soggetti *lowlanders* sono tutti nati e vissuti in modo permanente in Olanda, Francia, Belgio e Italia a livello del mare.

La diagnosi di CMS era basata sui seguenti parametri clinico-strumentali:

- sintomatologia tipica,

- livelli di emoglobina > 18 g/dl nelle donne e > 20 g/dl degli uomini,
- assenza di concomitanti malattie cardiache o polmonari.

I soggetti *lowlanders* sono stati studiati a livello del mare, presso il laboratorio di ecocardiografia dell'ospedale Erasme di Bruxelles (0 m s.l.m.) e, successivamente, ad una altitudine di 4.350 m s.l.m., presso i laboratori dell' "Instituto de investigaciones de la altura" della "Universidad Peruana Cayetano Heredia" di Cerro de Pasco.

I *lowlanders* dopo l'arrivo in Perù sono stati trasferiti a Tarma (3000 m s.l.m.), dove sono rimasti per 2 notti per acclimatarsi, e da lì a Cerro de Pasco, dove tutte le indagini clinico-strumentali del protocollo di studio hanno avuto inizio dopo un riposo notturno.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinica, test di funzionalità polmonare, ecocardiografia da sforzo ed ergospirometria.

Nella sezione dei risultati verranno discussi i dati ottenuti con ecocardiografia da sforzo.

Le misurazioni eco-Doppler, sia a riposo che sotto sforzo, sono state eseguite mediante ecocardiografi portatili (Cx50, Philips ultrasound system).

L'ecocardiogramma da sforzo è stato eseguito con l'ausilio di un ergometro inclinabile a lettino (Ergoline 900), ideale per l'ecocardiografia da sforzo, con angolo d'inclinazione regolato elettricamente in orizzontale e lateralmente (20-30°) in base alla scelta dell'operatore.

Il protocollo utilizzato per l'ecocardiogramma da sforzo è lo stesso descritto nei capitoli precedenti di questa tesi.

Le registrazioni ecocardiografiche sono state archiviate su dischi ottici e letti da due distinti osservatori.

Il rapporto PAPm-PC è stato analizzato qualitativamente e quantitativamente, prima e dopo normalizzazione secondo Poon.

I risultati sono presentati come media  $\pm$  DS. Le differenze tra i tre gruppi di studio (CMS, highlanders, lowlanders a livello del mare e lowlanders acclimatati) sono state analizzate mediante l'analisi della varianza (ANOVA). Quando il valore

F ha raggiunto un livello di significatività critico di  $p < 0,05$ , è stata eseguito il t-test (24). T-test multipli sono stati utilizzati per confrontare i risultati dei *lowlanders* ottenuti a livello del mare e ad alta quota.

## 6c. Risultati

I test programmati sono stati condotti nell'intera popolazione oggetto di studio in entrambe le condizioni ambientali (livello del mare, alta quota).

Ad alta quota non si è registrato nei soggetti *lowlanders* nessun caso di HAPE o di edema cerebrale; solo alcuni soggetti hanno lamentato nelle prime 24 ore cefalea, nausea e lievi disturbi respiratori, regrediti spontaneamente.

Nei *lowlanders* dopo un'esposizione di 48 ore si è osservato un decremento significativo della saturazione d'ossigeno ( $SpO_2$ ) e un incremento non significativo dei valori di emoglobina.

Come riportato in tabella 4, l'esposizione ad alta quota ha inoltre determinato un aumento significativo della Fc a riposo, così come un marcato aumento della PAPm e delle RVP. L'IC e la Pas sono, invece, risultati invariati.

Sotto sforzo si è rilevata una marcata riduzione della capacità all'esercizio fisico, così come dimostrato dal ridotto carico di lavoro sopportato, con un IC al picco d'esercizio notevolmente più basso rispetto a quello misurato a livello del mare.

D'altra parte, la PAPm e la Pas registrate al picco d'esercizio sono risultate invariate rispetto a quelle raggiunte a livello del mare.

La pendenza del rapporto PAPm-IC è, inoltre, risultata significativamente aumentata, segno di un aumento dell'*afterload* attivo sul ventricolo destro durante lo sforzo eseguito ad alta quota. Il coefficiente di distensibilità  $\alpha$  è rimasto, invece, invariato.

Le caratteristiche dei tre diversi gruppi di studio (*lowlander*, *highlanders* e CMS) sono riportate in tabella 5.

Il gruppo dei pazienti affetti da CMS era costituito da soli soggetti di sesso maschile e di età più avanzata, se paragonato agli *highlanders* e *lowlanders*.

Inoltre, vi erano delle differenze nel peso e nell'altezza; tuttavia, l'indice di massa corporea era paragonabile nei tre gruppi di studio.

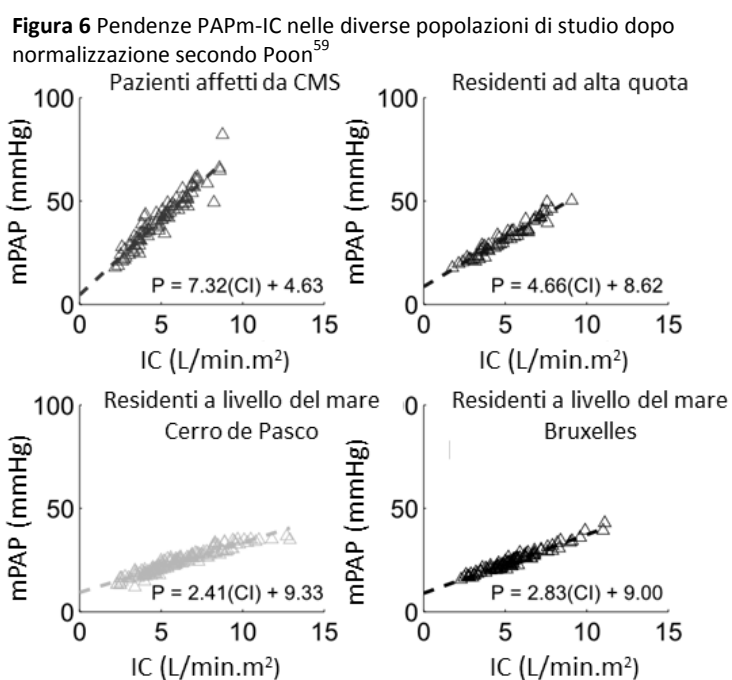
I pazienti affetti da CMS presentavano più alti valori di Hb e minore SpO<sub>2</sub>, ma la policitemia conferiva agli stessi un più alto contenuto arterioso di O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>) rispetto ai due gruppi controllo.

Gli *highlanders* mostravano una SpO<sub>2</sub> simile ai *lowlanders* acclimatati, ma una più alta Hb, tale da conferire loro una più alta CaO<sub>2</sub> rispetto ai secondi.

Per la scarsa qualità delle immagini ecocardiografiche, in 5 dei 15 soggetti *highlanders* non è stato possibile analizzare i dati ecografici.

Come mostrato in tabella 6, nei tre gruppi di studio ad alta quota la PC, l'IC e la Fc a riposo erano simili, mentre la PAPm dei soggetti CMS e *highlanders* era superiore rispetto ai *lowlanders*.

La capacità all'esercizio fisico, espressa dal carico di lavoro effettuato, era simile nei tre gruppi ad alta quota. L'IC al picco d'esercizio era analogamente simile tra i 3 gruppi, mentre la Fc massima era marcatamente ridotta nei CMS e la PAPm marcatamente aumentata negli *highlanders* e, in misura maggiore, nei pazienti affetti da CMS.



Ad alta quota si registrava un incremento delle pendenze del rapporto PAPm-PC, con valori progressivamente crescenti nei *lowlanders*, *highlanders* e CMS (Figura 6, Tabella 7). Viceversa, il valore del coefficiente  $\alpha$  era ridotto, soprattutto al picco d'esercizio, in modo decrescente nei CMS, *highlanders* e *lowlanders*.

## 6d. Discussione

Con questo studio abbiamo dimostrato per la prima volta, in modo del tutto non invasivo, gli adattamenti cui va incontro il circolo polmonare dopo esposizione ad alta quota nei soggetti normalmente residenti a livello del mare.

I risultati dimostrano come l'aumento dell'*afterload* gravante sul ventricolo destro rappresenti uno degli elementi cardine in grado di condizionare la ridotta capacità d'esercizio fisico ad alta quota. A questa conclusione si giunge rilevando il marcato aumento della pendenza PAPm-IC nei soggetti *lowlanders* dopo esposizione ad un'altitudine di 4.350 m s.l.m. e la lieve e non significativa riduzione della  $\text{CaO}_2$ .

Per quanto concerne la distensibilità valutata mediante calcolo del valore di  $\alpha$ , nei soggetti *lowlanders* non si è rilevata una riduzione significativa dopo 48 ore di esposizione, ma solo un trend verso una riduzione dei valori di  $\alpha$ .

Questo dato è in accordo con quanto rilevato da Wagner e colleghi (44): i processi di rimodellamento vascolare, attivi nel condizionare la distensibilità del circolo polmonare, intervengono dopo le prime 24 ore dall'esposizione ed esercitano la loro influenza nei giorni successivi. Pertanto, è fisiologico non rilevare dopo una esposizione di sole 48 ore una differenza significativa nella distensibilità dei *lowlanders*.

Tuttavia, va considerato che l'elevato intervallo di confidenza insito nella misurazione dell'  $\alpha$  potrebbe in parte ridurre le possibilità di riscontrare delle differenze statisticamente significative all'interno di un gruppo piccolo di soggetti.

Ciò che colpisce nel comportamento del circolo polmonare dei soggetti *lowlanders* è la riduzione dell'IC massimale a parità di PAPm massimale registrata a livello del mare e ad alta quota, come se il ventricolo destro non fosse in grado di superare un valore soglia di PAPm.

Per quanto concerne il paragone tra i tre gruppi di studio, i dati da noi ottenuti mostrano come la capacità all'esercizio aerobico sia analogamente ridotta ad alta quota nei pazienti con CMS, negli *highlanders* e nei *lowlander* da poco acclimatati.

Come detto in precedenza, l'ipossia ipobarica induce fenomeni di vasocostrizione e rimodellamento vascolare polmonare, con una grande variabilità inter- e intra-specie (31).

Nell'uomo l'ipertensione polmonare da ipossia ipobarica è generalmente di lieve entità, pertanto, non è sorprendente che in questo studio sia gli *highlanders* che i *lowlanders* acclimatati abbiano presentato solamente un lieve incremento della PAPm a riposo.

Alcuni pazienti CMS hanno, invece, mostrato un incremento più marcato della PAPm a riposo, dato atteso poiché questi pazienti a riposo sono molto più ipossiemicici dei controlli *highlanders* (50).

L'esercizio, invece, era associato ad un marcato aumento della PAPm, con una pendenza elevata del rapporto PAPm-IC nei soggetti *highlanders* e, in misura maggiore, nei CMS.

Pur essendo questo un dato atteso, non è stato mai dimostrato se l'ipertensione polmonare da sforzo sia più intensa nei pazienti CMS rispetto ai controlli sani, sia per la scarsità di dati in letteratura, sia per i diversi protocolli d'esercizio fisico di volta in volta utilizzati (spesso a basso carico di lavoro).

E' tuttavia incontrovertibile che i soggetti naturalmente residenti ad alta quota presentino valori di PAP più elevati a parità di portata cardiaca rispetto ai *lowlanders* recentemente acclimatati e che questa differenza sia molto più marcata nel caso dei pazienti affetti da CMS:

Il valore di  $\alpha$ , invece, risulta ridotto negli *highlanders* e, soprattutto, nei pazienti affetti da CMS. Pertanto, i pazienti con CMS presentano sia un incremento delle PVR che una riduzione della distensibilità rispetto agli

*highlanders* ed ai *lowlander* ed entrambe queste alterazioni delle proprietà meccaniche del circolo polmonare potrebbero contribuire allo sviluppo in ipertrofia ventricolare destra e, nelle forme più avanzate, di scompenso cardiaco congestizio.

## 7- CONCLUSIONI

Lo studio ecocardiografico delle pressioni vascolari polmonari e della portata cardiaca è vantaggioso, poiché permette in modo non invasivo di ottenere un quadro globale dell'emodinamica polmonare. Tuttavia, esso si basa su una serie di assunzioni nel calcolo delle pressioni e dei flussi tale da poter inficiare i risultati ottenuti.

Alcuni studi hanno, infatti, riportato una bassa accuratezza del Doppler nella stima delle pressioni polmonari quando paragonato al cateterismo cardiaco (95, 96). Inoltre, la portata cardiaca calcolata attraverso l' $LVOT_{diam}$  e  $LVOT_{vti}$  tende ad essere più bassa rispetto a quella misurata con la termodiluizione, spesso a causa di una sottostima ecocardiografica delle dimensioni dell' $LVOT_{diam}$ . (55)

Inoltre, l'ecocardiografia da stress è una metodica di indagine impegnativa, che richiede tempo (in media 40 minuti per ogni singolo soggetto negli studi da noi condotti e 30 minuti per l'analisi off-line degli esami) e necessita di notevole esperienza e training specifico.

Tuttavia, nonostante i limiti insiti nella metodica, recentemente un largo studio multicentrico ha dimostrato come la stima ecocardiografica della PAPs possa essere utilizzata come metodica di screening per identificare i soggetti ad alterata reattività vascolare polmonare nell'ambito delle famiglie con membri affetti da ipertensione polmonare arteriosa idiopatica. (32) In questo studio solamente nel 15% dei soggetti non è stato possibile ottenere una stima della PAPs per inadeguatezza del segnale Doppler.

Con i nostri studi abbiamo dimostrato che, grazie ad un'equipe dedicata e con adeguato training specifico, è possibile ottenere un segnale ottimale nell'88% dei soggetti sani volontari durante esercizio fisico.

Inoltre, per la prima volta è stato possibile eseguire le misure ecocardiografiche durante tutto il corso della prova ergometrica e non solo al termine della stessa, come fatto in precedenza da altri autori.

La possibilità di avere diversi valori pressori e flussimetrici ottenuti durante tutte le diverse fasi dell'esercizio fisico permette di correlare a tutti gli step dell'esercizio la PAP alla PC, elemento fondamentale vista la dipendenza delle pressioni polmonari dai flussi. Il rapporto PAP-PC è fondamentale per poter valutare se l'incremento delle pressioni polmonari durante esercizio fisico sia patologico o meno.

Infatti, per molti anni il limite superiore della PAPs è stato fissato a 40 mmHg, sulla base di studi di popolazione che hanno mostrato come anche in soggetti obesi e/o anziani la PAPs a riposo non superi questo valore soglia. Inoltre, considerato minimo l'incremento della PAP durante esercizio, è stato arbitrariamente fissato a 30 mmHg il limite superiore della PAPm in corso di sforzo fisico come criterio diagnostico per identificare l'ipertensione arteriosa polmonare. (66)

Tuttavia, è stato dimostrato come la PAPm possa superare di molto questo valore soglia nei soggetti allenati in grado di eseguire un esercizio intenso con incrementi notevoli della portata cardiaca ( $PC > 20$  L/min), per cui considerare solamente il valore della PAP senza tener conto della PC rappresenta un grave errore metodologico. Per tale motivo, nelle ultime linee guida europee sulla diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione polmonare non è più presente la definizione di ipertensione arteriosa polmonare da sforzo per la mancanza di dati a supporto del vero limite superiore della norma della PAP sotto sforzo. (97)

Anche nei nostri studi abbiamo mostrato come la PAPm possa, nei soggetti allenati, superare il limite dei 30 mmHg; tuttavia, l'analisi delle pressioni comparata a quella dei flussi permette di valutare se l'incremento della PAP è fisiologicamente legato a quello della PC o patologicamente determinato da un incremento delle RVP.

Estendendo ad una ancora più ampia popolazione di soggetti questo studio, si potrebbe giungere ad una definizione del limite superiore della norma della pendenza del rapporto PAPm-PC o PAPm-IC, elemento sicuramente più affidabile per lo studio delle proprietà meccaniche del circolo polmonare nei pazienti con sospetta malattia vascolare polmonare.



Inoltre, la determinazione dell'indice di distensibilità  $\alpha$  potrebbe consentire la valutazione dell'entità delle alterazioni strutturali vascolari determinanti la ridotta compliance del circolo polmonare, consentendo una più ampia comprensione della severità delle patologie vascolari polmonari e dell'efficacia o meno dei trattamenti farmacologici adottati.

Lo studio sotto sforzo, inoltre, permette di identificare le differenze di genere normalmente esistenti tra i due sessi importanti per la comprensione della diversa fisiologia che regola gli adattamenti del circolo polmonare nelle diverse condizioni di stress .

Infine, l'applicazione di questa metodica ha permesso per la prima volta di valutare in modo completo gli adattamenti del circolo polmonare all'alta quota nei soggetti sani residenti a livello del mare, nei soggetti sani normalmente residenti ad alta quota e nei pazienti affetti da CMS.

Sino ad oggi non esistevano studi di comparazione così approfonditi ed ampi su queste tre diverse popolazioni di soggetti, così come vi era una totale assenza di studi eseguiti con esercizio fisico nei soggetti CMS.

I risultati di questo studio, se confermati in studi più ampi, potrebbero aprire nuove prospettive per il trattamento dei pazienti CMS, patologia questa che rappresenta un vero e proprio problema per la sanità pubblica delle comunità montane del continente sud americano.

## TABELLE

**Tabella 1** Misure emodinamiche a riposo, al picco dell'esercizio fisico e nella fase di recupero

<b>Parametro</b>	<b>Riposo</b>	<b>Picco esercizio</b>	<b>5'-recupero</b>	<b>10'-recupero</b>	<b>20'recupero</b>
<b>Fc, bpm</b>	66±10	159±21*	92±14*	88±15*	79±13*
<b>PAs, mmHg</b>	116±9	169±17*	121±11*	115±10	113±11
<b>PAPs, mmHg</b>	19±5	46±11*	27±2*	24±6*	20±5
<b>Pas, mmHg</b>	8±2	9±1	8±2	8±1	8±1
<b>PC, L/min</b>	4.7±1	18±4.2*	7.2±1.8*	6.4±1.8*	5.3±1.2*
<b>RVP, UW</b>	1.2±0.6	1.2±0.5	1.4±0.6	1.3±0.6	1.2±0.7

Abbreviazioni: Fc-Frequenza cardiaca, PAs-Pressione Arteriosa sistemica sistolica, PAPs-Pressione Arteriosa Polmonare sistolica, Pas-Pressione atriale sinistra media, PC-portata cardiaca, RVP-Resistenze Vascolari Polmonari; \* p <0.05 rispetto al valore pre-esercizio

**Tabella 2** Misure emodinamiche a riposo e al picco dell'esercizio fisico

<b>Parametro</b>	<b>Uomini</b>	<b>Donne</b>	<b>p-value</b>
<b>Età (anni)</b>	38 ± 14	37 ± 13	0.5
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	2.0 ± 0.1	1.7 ± 0.1	< 0.001
<b>Riposo</b>			
<b>PAPm (mmHg)</b>	15.5 ± 2.6	15.1 ± 2.9	0.4
<b>Pas (mmHg)</b>	7.9 ± 1.2	8.1 ± 1.4	0.4
<b>PC (l/min)</b>	5.9 ± 1.4	4.6 ± 0.8	< 0.001
<b>IC (l/min.m<sup>2</sup>)</b>	3.0 ± 0.6	2.7 ± 0.4	0.005
<b>RVP (UW)</b>	1.3 ± 0.6	1.6 ± 0.7	0.05
<b>RVPi (UW.m<sup>2</sup>)</b>	2.6 ± 1.1	2.7 ± 1.2	0.7
<b>Picco esercizio</b>			
<b>Massimo carico (watt)</b>	198 ± 54	153 ± 34	< 0.001
<b>PAPm (mmHg)</b>	36.0 ± 5.9	30.5 ± 7.2	< 0.001
<b>Pas (mmHg)</b>	9.9 ± 1.2	9.7 ± 1.5	0.4
<b>PC (l/min)</b>	20.5 ± 4.1	14.8 ± 3.2	< 0.001
<b>IC (l/min.m<sup>2</sup>)</b>	10.4 ± 1.9	8.6 ± 1.8	< 0.001
<b>RVP (UW)</b>	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.4	0.11
<b>RVPi (UW.m<sup>2</sup>)</b>	2.5 ± 0.6	2.4 ± 0.8	0.4
<b>Pendenze Pressione-Portata</b>			
<b>PAPm-PC (mmHg/L/min)</b>	1.46 ± 0.48	1.55 ± 0.60	0.4
<b>PAPm-IC (mmHg/L/min.m<sup>2</sup>)</b>	2.9 ± 0.9	2.6 ± 1	0.2
<b>Poon's PAPm-PC (mmHg/L/min)</b>	1.40	1.51	0.8

Abbreviazioni: BSA-Superficie corporea,, PAPm-Pressione Arteriosa Polmonare media, Pas-Pressione atriale sinistra media, PC-portata cardiaca, IC- Indice Cardiaco, RVP-Resistenze Vascolari Polmonari; RVPi-Resistenze Vascolari Polmonari indicizzate, Poon's PAPm-PC pendenza rapporto PAPm-CO corretta secondo Poon<sup>59</sup>

**Tabella 3** Coefficiente di distensibilità  $\alpha$ 

	Uomini	Donne	P
$\alpha$ (mmHg <sup>-1</sup> )	0.011 ± 0.006	0.016 ± 0.013	0.0004
< 50 anni	0.010 ± 0.006	0.017 ± 0.014	
> 50 anni	0.011 ± 0.006	0.010 ± 0.003	
$\alpha_{\text{riposo}}$ (mmHg <sup>-1</sup> )	0.020 ± 0.015	0.023 ± 0.019	0.13
$\alpha_{\text{picco esercizio}}$ (mmHg <sup>-1</sup> )	0.009 ± 0.004	0.014 ± 0.011	0.002

**Tabella 4** Valori emodinamici misurati a livello del mare (Bruxelles) e dopo esposizione (48 ore) alta quota (Cerro de Pasco) nei 24 volontari sani residenti a livello del mare

	Bruxelles	Cerro de Pasco	P
<b>Riposo</b>			
<i>SpO<sub>2</sub></i> , %	99	78±1	<0,0001
<i>Hb</i> , g/dl	14,2±0,5	14,8±0,7	Ns
<i>Fc</i> , bpm	70,4±15	79,4±15	0,0009
<i>PAPm</i> , mmHg	15,2±2,1	18,9±2,9	<0,0001
<i>Pas</i> , mmHg	8,2±1,6	8,2±1,5	Ns
<i>IC</i> , L/min/m <sup>2</sup>	3,1±0,7	3,2±0,5	Ns
<i>RVP</i> , UW	2,5±1	3,4±1	0,001
<b>Picco esercizio</b>			
<i>Carico</i> , Wat)t	171,7±50	130±39	<0,0001
<i>PAPm</i> , mmHg	30,3±6,3	30,4±6,1	Ns
<i>Pas</i> , mmHg	9,7±1,5*	9,6±1,8*	Ns
<i>IC</i> , L/min/m <sup>2</sup>	8,5±2,2	6,7±1,6	<0,0001
<i>Alpha</i> mmHg <sup>-1</sup>	0,013±0,006	0,010±0,005	Ns
<b>Pendenze pressione-portata</b>			
<i>PAPm-IC</i> mmHg min. m <sup>2</sup> /L	2,75±1,13	3,63±2,06	0,04

Abbreviazioni: Fc-Frequenza cardiaca, PAPm-Pressione Arteriosa Polmonare media, Pas-Pressione atriale sinistra media, IC- Indice Cardiaco, RVP-Resistenze Vascolari Polmonari; \* p<0.001 vs valore a riposo

**Tabella 5** Valori demografici e clinici nelle tre popolazioni a confronto

	Pazienti affetti da CMS	Highlanders	Lowlanders	
			Bruxelles (0 m s.l.m.)	Cerro de Pasco (4.350 m s.l.m.)
<b>Numero Soggetti</b>	13	15	15	
<b>Sesso, m/f</b>	13/0 <sup>§,*</sup>	9/6	10/5	
<b>Età, anni</b>	50 ± 3 <sup>§,*</sup>	41 ± 2	35 ± 3	
<b>Altezza, cm</b>	166 ± 2 <sup>§,*</sup>	159 ± 2 <sup>*</sup>	176 ± 2	
<b>Peso, kg</b>	71 ± 2 <sup>§</sup>	62 ± 2 <sup>*</sup>	73 ± 4	
<b>BMI, kg*m<sup>-2</sup></b>	26 ± 1	24 ± 1	23 ± 1	
<b>Hb, g/dl</b>	24 ± 1 <sup>§,*</sup>	18 ± 1 <sup>*</sup>	15 ± 1 <sup>#</sup>	14 ± 1
<b>SpO<sub>2</sub>, %</b>	84 ± 2 <sup>§,*</sup>	90 ± 1	89 ± 1 <sup>#</sup>	99 ± 1
<b>CaCO<sub>2</sub>, ml/dl</b>	27 ± 1 <sup>§,*</sup>	21 ± 1 <sup>*</sup>	18 ± 1	19 ± 1

Abbreviazioni: CMS: chronic mountain sickness, BMI: body mass index, Hb: emoglobina, SpO<sub>2</sub>; saturazione arteriosa, CaO<sub>2</sub>: contenuto arterioso di ossigeno.

p < 0.05: <sup>§</sup> vs residenti ad alta quota, \* vs residenti a livello del mare a Cerro de Pasco, <sup>#</sup> vs residenti a livello del mare a Bruxelles

**Tabella 6** Valori emodinamici valutati nelle diverse popolazioni di studio con ecocardiografia da sforzo

	CMS		Highlanders		Lowlanders Cerro de Pasco		Lowlanders Bruxelles	
	Riposo	Picco esercizio	Riposo	Picco esercizio	Riposo	Picco esercizio	Riposo	Picco esercizio
<b>Carico, watt</b>		117 ± 4		102 ± 8		115 ± 12 <sup>#</sup>		187 ± 13
<b>Fc, bpm</b>	78 ± 2	127 ± 6 <sup>*</sup>	75 ± 4	135 ± 6	75 ± 2 <sup>#</sup>	145 ± 3 <sup>#</sup>	68 ± 3	163 ± 4
<b>IC, L/min.m<sup>2</sup></b>	2.9 ± 0.1	6.9 ± 0.3	2.9 ± 0.2	6.9 ± 0.5	3.1 ± 0.1	7.2 ± 0.5 <sup>#</sup>	3.0 ± 0.1	9.3 ± 0.5
<b>mPAP, mmHg</b>	26 ± 2 <sup>*</sup>	56 ± 4 <sup>§,*</sup>	23 ± 1 <sup>*</sup>	42 ± 3 <sup>*</sup>	20 ± 1 <sup>#</sup>	31 ± 2	16 ± 1	32 ± 2
<b>RVPTi, WU</b>	8.96 ± 1.3 <sup>§,*</sup>		7.9 ± 0.8 <sup>*</sup>		6.6 ± 1.7 <sup>#</sup>		4.3 ± 1.4	

Abbreviazioni: CMS: Chronic Mountain Sickness, Fc: Frequenza cardiaca, IC: Indice Cardiaco, mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; RVPTi: Resistenze Vascolari Polmonari Totali indicizzate.

p < 0.05: <sup>§</sup> vs Residenti ad alta quota, \* vs Residenti a livello del mare a Cerro de Pasco, <sup>#</sup> vs Residenti a livello del mare a Bruxelles.

**Tabella 7** Indici di distensibilità e pendenze dei rapporti pressione polmonare/portata nelle diverse popolazioni di studio

	Pazienti affetti da CMS	Residenti ad alta quota	Residenti a livello del mare-Cerro de Pasco	Residenti a livello del mare-Bruxelles
<b>α, mmHg<sup>-1</sup></b>	0.003 ± 0.003	0.007 ± 0.003	0.013 ± 0.005	0.013 ± 0.007
<b>α<sub>riposo</sub>, mmHg<sup>-1</sup></b>	0.007 ± 0.003	0.009 ± 0.004	0.014 ± 0.006	0.017 ± 0.006
<b>α<sub>picco esercizio</sub>, mmHg<sup>-1</sup></b>	0.002 ± 0.003	0.006 ± 0.003	0.012 ± 0.006	0.013 ± 0.006
<b>PAPm-IC*</b>	7.68 ± 3.88	4.58 ± 1.33	2.88 ± 1.62	2.36 ± 0.66
<b>Poon's PAPm-IC*</b>	7.32	4.66	2.83	2.41

Abbreviazioni: PAPm-IC: pendenza rapporto tra Pressione Arteriosa Polmonare media e Indice Cardiaco; Poon's PAPm-IC: pendenza del rapporto tra Pressione Arteriosa Polmonare media e Indice Cardiaco dopo normalizzazione secondo Poon<sup>59</sup>

\* valori espressi in mmHg/L.min<sup>-1</sup>.m<sup>2</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Kovacs G, Berghold A, Scheid S and Olschewski H. Pulmonary artery pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34: 888-894, 2009.
2. Granath A, Jonsson B and Strandell T. Circulation in healthy old men, studied by right heart catheterization at rest and during exercise in supine and sitting position. *Acta Med Scand* 176: 425-446, 1964.
3. Granath A and Strandell T. Relationships between cardiac output, stroke volume, and intracardiac pressures at rest and during exercise in supine position and some anthropometric data in healthy old men. *Acta Med Scand* 176: 447-466, 1964.
4. Holmgren A, Jonsson B and Sjostrand T. Circulatory data in normal subjects at rest and during exercise in the recumbent position, with special reference to the stroke volume at different working intensities. *Acta Physiol Scand* 49: 343-363, 1960.
5. Geary GG and Buchholz.JN. Effects of aging on cerebrovascular tone and  $[Ca^{2+}]_i$ . *J Appl Physiol* 95: 1746-1754, 2003
6. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, Hubbard LD and Mitchell P. Relationships between Age, Blood Pressure, and Retinal Vessel Diameters in an Older Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 2900-2904, 2003
7. Naeije R. Pulmonary vascular resistance: a meaningless variable? *Intens Care Med* 29: 526-529, 2003.
8. Reeves JT, Dempsey JA and Grover RF. Pulmonary circulation during exercise. In: *Pulmonary Vascular Physiology and Physiopathology*. Edited by Weir EK and Reeves JT. New York, Marcel Dekker, chap 4, pp 107-133, 1989.
9. Reeves JT and Taylor AE. Pulmonary hemodynamics and fluid exchange in the lungs at exercise. *Handbook of Physiology*, Section 12, pp 585-613, 2011.
10. Sobin SS, Fung YC, Tremmer HM and Rosenquist TH. Elasticity of the pulmonary alveolar microvascular sheet in the cat. *Circ Res* 30: 440-450, 1972.
11. Sobin SS, Lindal RG, Fung YC and Tremmer HM. Elasticity of the smallest noncapillary pulmonary blood vessels in the cat. *Microvasc Res*. 15: 57-68, 1978.
12. Yen RT and Fung YC. Model experiments on apparent blood viscosity and hematocrit in pulmonary alveoli. *J Appl Physiol*.35: 510-517, 1973.

13. Yen RT, Fung YC and Bingham N. Elasticity of small pulmonary arteries in the cat. *J Biomech Eng.* 102: 170-177, 1980.
14. Bshouty Z and Younes M. Distensibility and pressure-flow relationship of the pulmonary circulation. II. Multibranched model. *J Appl Physiol* 68: 1514-1527, 1990.
15. Marshall BE and Marshall C. A model for hypoxic constriction of the pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 64: 68-77, 1988.
16. Mélot C, Delcroix M, Lejeune P, Leeman M and Naeije R. Starling resistor versus viscoelastic models for embolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 267 (Heart Circ Physiol 36): H817-H827, 1995.
17. Linehan JH, Haworth ST, Nelin LD, Krenz GS and Dawson CA. A simple distensible model for interpreting pulmonary vascular pressure-flow curves. *J Appl Physiol* 73: 987-994, 1992.
18. Reeves JT, Linehan JH and Stenmark KR. Distensibility of the normal human lung circulation during exercise. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 288: L419-25, 2005.
19. Krenz GS and Dawson CA. Flow and pressure distributions in vascular networks consisting of distensible vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H2192-H2203, 2003.
20. Hickman JB and Cargill WH. Effect of exercise on cardiac output and pulmonary artery pressure in normal persons and in patients with cardiovascular disease and pulmonary emphysema. *J Clin Invest* 27: 10-23, 1948.
21. Riley RL, Himmelstein A, Motley HL, Weiner H and Cournand A. Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease *Am J Physiol* 152: 372-382, 1948.
22. Brofman BL, Charms BL, Kohn PM, Elder J, Newman B and Rizika M. Unilateral pulmonary occlusion in man. Control studies. *J Thoracic Surg* 34: 206-227, 1957.
23. Ekelund LG, Holmgren A and Ovenfors CO. Heart volume during prolonged exercise in the supine and sitting position. *Acta Physiol Scand* 70: 88-98, 1967.
24. Fowler NO and Holmes JC. Pulmonary arterial pressure at high pulmonary flow. *J Clin Invest* 44: 2040-2050, 1965.
25. Williams MH, Jr. Relationships between pulmonary artery pressure and blood flow in the dog lung. *Am J Physiol* 179: 243-245, 1954.

26. Slonim NB, Ravin A, Balchum OJ and Dressler RH. The effect of mild exercise in the supine position on the pulmonary arterial pressure of five normal human subjects. *J Clin Invest* 33: 1022-1030, 1954.
27. Reeves JT, Dempsey JA and Grover RF. Pulmonary circulation during exercise. In: *Pulmonary Vascular Physiology and Physiopathology*. Edited by Weir EK and Reeves JT. New York, Marcel Dekker, chap 4, pp 107-133, 1989.
28. Fulco CS, Rock PB and Cymerman A. Maximal and submaximal exercise performance at altitude. *Aviat Space Environ Med* 69: 793-801, 1998.
29. Calbet JA, Boushel R, Radegran G, Sondergaard H, Wagner PD and Saltin B. Why is VO<sub>2</sub> max after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial O<sub>2</sub> content? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R304-316, 2003.
30. Wagner PD. Reduced maximal cardiac output at altitude. Mechanisms and significance. *Respir Physiol* 120: 1-11, 2000.
31. Grover RF, Wagner WW, McMurtry IF and Reeves JT. Pulmonary Circulation. In: *handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*. Bethesda MD: Am Physiol Soc sect 2, vol III, part 1, Chap 4, pp 103-36, 1983.
32. Weir EK and Archer SL: The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. *FASEB J* 9:183-189, 1995.
33. Grünig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson ER, Kübler W, Kuecherer H and Bärtisch P. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 35: 980-987, 2000.
34. Groves BM, Reeves JT, Sutton JR, Wagner PD, Cymerman A, Malconian MK, Rock PB, Young PM and Houston CS. Operation Everest II: elevated high altitude pulmonary resistance unresponsive to oxygen. *J Appl Physiol* 63: 521-530, 1987.
35. Maggiorini M, Mélot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Sartori C, Lepori M, Hauser M, Scherrer U and Naeije R. High altitude pulmonary edema is initially caused by an increased capillary pressure. *Circulation* 103: 2078-2083, 2001.
36. Dorrington KL, Clar C, Young JD, Jonas M, Tansley JG and Robbins PA: Time course of the human pulmonary vascular response to 8 hours of isocapnic hypoxia. *Am J Physiol* 273:H1126-1134, 1997.

37. Grünig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, Galié N, Ghofrani A, Harrison RE, Huez S, Humbert M, Janssen B, Kober J, Koehler R, Machado RD, Mereles D, Naeije R, Olschewski H, Provencher S, Reichenberger F, Retailleau K, Rocchi G, Simonneau G, Torbicki A, Trembath R and Seeger W Stress-Doppler-echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 119; 1747-57, 2009.
38. Banchemo N, Sime F, Penalzoza D, Cruz J, Gamboa R and Marticorena E. Pulmonary pressure, cardiac output, and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude and at sea level. *Circulation* 33: 249-262, 1968.
39. Faoro V, Huez S, Giltaire S, Pavelescu A, van Osta A, Moraine JJ, Guenard H, Martinot JB and Naeije R. Effects of acetazolamide on aerobic exercise capacity and pulmonary hemodynamics at high altitudes. *J Appl Physiol*. 103: 1161-1165, 2007.
40. Faoro V, Lamotte M, Deboeck G, Pavelescu A, Huez S, Guenard H, Martinot JB and Naeije R. Effects of sildenafil on exercise capacity in hypoxic normal subjects. *High Alt Med Biol* 8: 155-163, 2007.
41. Fischler M, Maggiorini M, Dorschner L, Debrunner J, Bernheim A, Kiencke S, Mairbäurl H, Bloch KE, Naeije R and Brunner-La Rocca HP. Dexamethasone but not tadalafil improves exercise capacity in adults prone to high altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 346-352, 2009.
42. Stuber T, Sartori C, Schwab M, Jayet PY, Rimoldi SF, Garcin S, Thalmann S, Spielvogel H, Salmòn CS, Villena M, Scherrer U and Allemann Y. Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in chronic mountain sickness. *Chest* 137; 288-292, 2010.
43. Reeves JT, Groves BM, Sutton JR, Wagner PD, Cymerman A, Malconian MK, Rock PB, Young PM and Houston CS. Operation Everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude. *J Appl Physiol* 63: 531-539, 1987
44. Wagner PD, Araoz M, Boushel R, Calbet JA, Jessen B, Rådegran G, Spielvogel H, Søndegaard H, Wagner H and Saltin B. Pulmonary gas exchange and acid-base state at 5,260 m in high-altitude Bolivians and acclimatized lowlanders. *J Appl Physiol* 92: 1393-1400, 2002.



45. Faoro V, Boldingh S, Moreels M, Martinez S, Lamotte M, Unger P, Brimioulle S, Huez S and Naeije R. Bosentan decreases pulmonary vascular resistance and improves exercise capacity in acute hypoxia. *Chest* 135: 1215-1222, 2009.
46. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, Seeger T, Olschewski H, Seeger W and Grimminger F. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 141: 169-177, 2004.
47. Hsu AR, Barnholt KE, Grundmann NK, Lin JH, McCullum SW and Friedlander AL. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *J Appl Physiol* 100: 2031-2040, 2006.
48. Naeije R, Huez S, Lamotte M, Retailleau K, Neupane S, Abramowicz D and Faoro V. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitudes. *Eur Respir J* 36: 1049-1055, 2010.
49. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge RL, Hackett P, Kobayashi T, Moore LG, Penalosa D, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja G. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 2005;6:147-157.
50. Penalosa D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007;115:1132-1146.
51. Monge-C, C; Leon-Velarde, F; Arregui, A. Chronic Mountain Sickness. In *High Altitude: An exploration of human adaptation (Lung Biology in health and disease, 161)*. Lenfant C. (Ed.). New York: Marcel Dekker. P 815-838.
52. Leon-Velarde, F., et al., Selected contribution: Peripheral chemoreflex function in high-altitude natives and patients with chronic mountain sickness. *J Appl Physiol*, 2003. **94**(3): p. 1269-78; discussion 1253-4.
53. Lenfant C, Sullivan K. Adaptation to high altitude. *N Engl J Med* 1971; 284: 1298-1309
54. Argiento P, Chesler N, Mulè M, D'Alto M, Bossone E, Unger P, Naeije R. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J*. 2010 ;35:1273-8
55. Christie J, Sheldahl LM, Tristani FE, Sagar KB, Ptacin MJ, Wann S. Determination of stroke volume and cardiac output during exercise: comparison of two-dimensional and

- Doppler echocardiography, Fick oximetry, and thermodilution. *Circulation* 1987;76:539–47.
56. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657–62.
57. Chemla D, Castelain V, Humbert M, et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004;126:1313–7.
58. Nagueh S, Middleton K, Kopelen H, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–33.
59. Poon CS. Analysis of linear and mildly nonlinear relationships using pooled subject data. *J Appl Physiol* 1988;64:854–8
60. Winer, BJ.; Brown, DR.; Michels, KM. *Statistical principles in experimental design*. 3rd. Mc Graw-Hill; New York: 1991. p. 220-283.
61. Naeije, R. Pulmonary vascular function. In: Peacock, AJ.; Rubin, LJ., editors. *Pulmonary Circulation. Diseases and their Treatment*. 2nd. Vol. chap 1. Arnold; London: 2004. p. 3-13.
62. Syyed R, Reeves JT, Welsh D, Raeside D, Johnson MK, Peacock AJ. The relationship between the components of pulmonary artery pressure remains constant under all conditions in both health and disease. *Chest* 2008;133:633–9.
63. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK. Estimation of left ventricular filling pressure with exercise by Doppler echocardiography in patients with normal systolic function: a simultaneous echocardiographic-cardiac catheterization study. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:477–79.
64. Stickland MK, Welsh RC, Petersen SR, et al. Does fitness level modulate the cardiovascular hemodynamic response to exercise? *J Appl Physiol* 2006;100:1895–901
65. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:2250–94.

66. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243–78. [PubMed:
67. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;118:2183–9.
68. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735–40
69. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615–21.
70. koGrünig E, Weissmann S, Ehlken N, et al. Stress-Doppler-echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009;119:1747–57
71. Haverkamp HC, Dempsey JA. On the normal variability of gas exchange efficiency during exercise: does sex matter? *J. Physiol.* 2004;557:345.
72. Sheel AW, Guenette JA. Mechanics of breathing during exercise in men and women: sex versus body size differences? *Exerc Sport Sci Rev* 2008;36:128-134.
73. Olfert IM, Balouch J, Kleinsasser A, et al. Does gender affect human pulmonary gas exchange during exercise? *J. Physiol.* 2004;557:529-541.
74. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;164:213-221.
75. Klæstrup E, Trydal T, Pedersen JF, Larsen JM, Lundbye-Christensen S, Kristensen SR. Reference intervals and age and gender dependency for arterial blood gases and electrolytes in adults. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011;49:1495-1500.
76. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156-163.
77. Shapiro S, Traiger GL, Turner M, McGoon MD, Wason P, Barst RJ. Gender Differences in the Diagnosis, Treatment, and Outcome of Patients With Pulmonary Arterial

Hypertension Enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Chest* 2011, Jul 14

78. Rabinovitch M, Gamble WJ, Miettinen OS, Reid L. Age and sex influence on pulmonary hypertension of chronic hypoxia and on recovery. *Am. J. Physiol.* 1981;240:H62-72.
79. Umar S, Iorga A, Matori H, et al. Estrogen Rescues Pre-existing Severe Pulmonary Hypertension in Rats. *Am J Respir Crit Care Med* 184: 715-723
80. de Jesus Perez VA. Making sense of the estrogen paradox in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;184:629-630.
81. Grünig E, Weissmann S, Ehlken N, et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009;119:1747-1757.
82. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797-2802.
83. Fishman A. Pulmonary circulation. In: *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Circulation and Nonrespiratory Functions.* Vol 1. Bethesda (MD): American Physiological Society, 1985:93–166.
84. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33:1662-1666.
85. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP Jr. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999;1:7-21.
86. Sandstede J, Lipke C, Beer M, et al. Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000;10:438-442.
87. Rubin LJ, Naeije R. Sildenafil for enhanced performance at high altitude? *Ann Intern Med* 2004 August 3;141(3):233-5.
88. Barst RJ. Sitaxsentan: a selective endothelin-A receptor antagonist, for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2007 January;8(1):95-109.

89. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009 April 28;119(16):2250-94.
90. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge RL, Hackett P, Kobayashi T, Moore LG, Penaloza D, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja G. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 2005;6:147-157.
91. Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007;115:1132-1146.
92. Lenfant C, Sullivan K. Adaptation to high altitude. *N Engl J Med* 1971; 284: 1298-1309
93. Groves BM, Droma T, Sutton JR, McCullough RG, McCullough RE, Zhuang J, Rapmund G, Sun S, Janes C and Moore LG. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. *J Appl Physiol* 74: 312-318, 1993.
94. West JB. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med* 2004; 141:789-800
95. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167:735-740.
96. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;179:615-621.
97. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;34:1219-63.