

Άρθρο Ανασκόπησης

Η Σημασία της Καρδιοαναπνευστικής Κόπωσης όσον Αφορά στη Διάγνωση, Πρόγνωση και Παρακολούθηση των Ασθενών με Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

ΕΛΕΝΗ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΩΝΤΣΑΣ, ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΟΡΦΑΝΟΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΕΚΑΚΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΣ

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική και Διακλινικό Ιατρείο Πνευμονικής Υπέρτασης, Νοσοκομείο «Αττικόν»

Λέξεις ευρετηρίου:
Καρδιοαναπνευστική
δοκιμασία κόπωσης,
πνευμονική
αρτηριακή υπέρταση.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
6 Αυγούστου 2009
Ημερ. αποδοχής:
18 Ιανουαρίου 2010

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Ελένη
Τριανταφυλλίδη

Αγίου Ιωάννου
Θεολόγου 83,
155 61 Χολαργός
Κρήτη
e-mail:
seliani@hotmail.com

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) είναι μία μη επεμβατική, δυναμική μέθοδος, με την οποία επιτυγχάνεται η ταυτόχρονη και συνολική αξιολόγηση εκείνων των παραγόντων του καρδιαγγειακού, του αναπνευστικού, του αιμοποιητικού, του νευρικού και του συστήματος των σκελετικών μυών που συμμετέχουν κατά την εκτέλεση της σωματικής άσκησης. Ως αποτέλεσμα, η ΚΑΔΚ παρέχει μια ολοκληρωμένη εκτίμηση τόσο της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς όσο και της βαρύτητας της νόσου καθώς και της εξελικτικής της πορείας.¹⁻⁴

Η φυσική κατάσταση ενός ατόμου και αντίστοιχα ο τυχόν περιορισμός του για σωματική άσκηση αξιολογείται κατά τη διάρκεια της ΚΑΔΚ μέσω της παραμέτρου της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ($\text{VO}_2 \text{max}$) αφενός σε απόλυτες τιμές (στάδια A-E κατά Weber) και αφετέρου σε ποσοστιαία τιμή επί της μεγίστης προβλεπόμενης τιμής για τον εξεταζόμενο (φυσιολογικά απαιτείται η επίτευξη τιμής $\text{VO}_2 \text{max} > 84\%$ της μεγίστης αντίστοιχης προβλεπόμενης τιμής). Μαζί και με τις υπόλοιπες μεταβολικές, καρδιακές και αναπνευστικές παραμέτρους είναι

δυνατόν να ελεγχθεί ο βαθμός συμμετοχής του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού στην ελάττωση της ικανότητας προς σωματική άσκηση ενός ατόμου.³⁻⁴ Οι κυριότερες παράμετροι, οι οποίες προσδιορίζονται στην ΚΑΔΚ αναγράφονται στον Πίνακα 1.³⁻⁵

Ως πνευμονική αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται η κατάσταση κατά την οποία, η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία κατά τη διάρκεια του καρδιακού καθετηριασμού είναι μεγαλύτερη από 25 mmHg στην ηρεμία ή από 30 mmHg κατά την άσκηση. Τα ευρήματα αυτά συνοδεύονται από φυσιολογικά επίπεδα της πνευμονικής τελοτριχοειδικής πίεσης ενσφηνώσεως (PCWP < 15 mmHg), αυξημένα επίπεδα των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (PVR > 3 Wood units) και φυσιολογικής ή μειωμένης καρδιακής παροχής.⁶⁻⁷

Φυσιολογία της άσκησης

Τα φυσιολογικά πνευμονικά τριχοειδή κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης δέχονται αυξημένο όγκο αίματος. Ως αποτέλεσμα, οι κυψελίδες πρέπει να αυξήσουν τον αερισμό τους έτσι ώστε

Πίνακας 1. Κυριότερες εκτιμώμενες παράμετροι κατά την εκτέλεση της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

Α. Μεταβολικές	VO ₂ max (ml/min)	Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου σε απόλυτη τιμή και ως προς το σωματικό βάρος (VO ₂ /kg).
	VO _{2AT} (ml/min/kg)	Η κατανάλωση οξυγόνου κατά την επίτευξη του αναερόβιου ουδού, η οποία σηματοδοτεί και την έναρξη της αναερόβιας παραγωγής ATP με αποτέλεσμα τη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος στους μύες και στο αίμα.
	RER (respiratory exchange ratio)	Το πηλίκο ανταλλαγής αερίων το οποίο εκφράζει την αναλογία της αποβολής διοξειδίου του άνθρακος προς την πρόσληψη οξυγόνου ανά μονάδα χρόνου.
	Work load (watts-METS)	Το μέγιστο φορτίο στο οποίο υποβάλλεται ο εξεταζόμενος σε σχέση με το προβλεπόμενο, ώστε να παράγει έργο.
Β. Καρδιακές	BP (mmHg)	Η αρτηριακή πίεση πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση.
	HR, HRR (σφύξεις/min)	Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα σε σχέση με την προβλεπόμενη (220-Ηλικία) και η συχνότητα της καρδιακής εφεδρείας (HRR: μέγιστη προβλεπόμενη-μέγιστη επιτευχθείσα).
	O ₂ pulse(ml/beats)	Ο οξυγονικός παλμός, ο οποίος αντιπροσωπεύει την καρδιακή παροχή.
Γ. Αναπνευστικές	VE (lt/min)	Ο κατά λεπτό αερισμός στο μέγιστο της άσκησης σε σχέση με τον προβλεπόμενο.
	BR	Η αναπνευστική εφεδρεία στο μέγιστο της άσκησης.
	VE/VCO ₂ slope	Ο προγνωστικός δείκτης της κλίσης του αναπνευστικού ισοδυναμίου ως προς το CO ₂ .
	O ₂ recovery Slope	Η κλίση της καμπύλης κατανάλωσης του οξυγόνου σε σχέση με το χρόνο κατά τη διάρκεια της ανάκαμψης.

να απομακρύνουν το αυξημένο διοξείδιο του άνθρακα που έχει παραχθεί και να διατηρήσουν την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PCO₂) και το pH σε αποδεκτά επίπεδα. Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται από μειωμένη αιμάτωση και φυσιολογικό αερισμό των κυψελίδων. Ο υπεραερισμός κυψελίδων με ανεπαρκή αιμάτωση χαρακτηρίζεται ως αερισμός τύπου νεκρού χώρου, η αύξηση του οποίου οδηγεί σε αύξηση του λόγου V_D/V_T και σε μονίμως θετική τελοεκπνευστική πίεση διοξειδίου του άνθρακα. Η επακόλουθη υποξυγοναιμία διεγείρει τα καρωτιδικά σωματίδια και προκαλεί αύξηση του αερισμού.^{5,8}

Κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης, ένας ασθενής με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση εμφανίζει δύσπνοια ή/και κόπωση. Τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στις αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις με αποτέλεσμα αφενός την μειωμένη ανταλλαγή αερίων και αφετέρου την επακόλουθη αδυναμία της δεξιάς κοιλίας να αυξήσει ανάλογα την καρδιακή παροχή μέσω της πνευμονικής αρτηρίας.⁸

Αναλυτικότερα, οι μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν στην εμφάνιση δύσπνοιας κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης ενός ασθενούς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι: α. η διαταραχή στη σχέση αερισμού-αιμάτωσης με αποτέλεσμα την αύξηση του λόγου του φυσιολογικού νεκρού χώρου προς τον ολικό αναπνεόμενο όγκο (V_D/V_T) εξαιτίας της υπο-

άρδευσης των κυψελίδων, β. η αύξηση των κατιόντων υδρογόνου λόγω της πρόωρης παραγωγής γαλακτικού οξέος (η ταχύτερη επίτευξη αναερόβιου ουδού –μείωση των διττανθρακικών-αύξηση του VCO₂) με αποτέλεσμα την αύξηση του κατά λεπτό αερισμού και γ. η υποξαιμία, η οποία οφείλεται σε ένα παθολογικό πνευμονικό αρτηριακό δίκτυο με σαφώς ελαττωμένη κυκλοφορία των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αυτό ή σε ένα shunt από δεξιά στα αριστερά στα πλαίσια ανοικτού ωοειδούς τρήματος. Η κόπωση οφείλεται στη μειωμένη παραγωγή ATP σε αερόβιες συνθήκες. Η διαδικασία παραγωγής ATP σε αναερόβιες συνθήκες πυροδοτεί την αναερόβια γλυκόλυση με αποτέλεσμα την πρόωρη εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης.⁸

Δοκιμασίες άσκησης

Σήμερα είμαστε σε θέση να εκτιμήσουμε τη βαρύτητα και να παρακολουθήσουμε τη διαχρονική πορεία εξέλιξης των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση με διάφορες αναίμακτες μεθόδους (υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος, ΚΑΔΚ, εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης- 6ΛΔΒ).

Η μείωση της ικανότητας για σωματική άσκηση συσχετίζεται σημαντικά με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους του καρδιακού καθετηριασμού, το χρόνο κλινικής επιδείνωσης του ασθενούς αλλά και με την επιβίωση. Σύμφωνα με τα παραπάνω η άσκηση ανα-

δεικνύεται ως ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την αξιολόγηση ασθενών με πνευμονική υπέρταση.⁹

Η ΚΑΔΚ είναι σε θέση να εκτιμήσει ποσοτικά την ικανότητα του ασθενούς για σωματική άσκηση με ένα πιο ολοκληρωμένο τρόπο από ότι οι πιο γενικές δοκιμασίες όπως η 6ΛΔΒ. Η ΚΑΔΚ είναι δυνατόν να αξιολογήσει ξεχωριστά τη συμμετοχή των διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, οι οποίοι εμπλέκονται στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.¹⁰

Η 6ΛΔΒ είναι μία υπομέγιστη μορφή άσκησης, στην οποία υποβάλλονται συνήθως ασθενείς που αδυνατούν να υποβληθούν σε μέγιστη δοκιμασία κόπωσης. Πρόκειται για μία απλή εξέταση, η οποία δεν απαιτεί ιδιαίτερο εξοπλισμό, επαναλαμβάνεται εύκολα και θεωρείται ασφαλής επειδή ο ασθενής καθορίζει τα όρια τερατισμού του.¹¹⁻¹²

Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ($VO_2 \max$) και η κλίση VE/VCO_2 φαίνεται ότι συσχετίζονται με την θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η μειωμένη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ($VO_2 \max < 14 \text{ ml/kg/min}$) και η κλίση $VE/VCO_2 \geq 34$ αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.¹³⁻¹⁵ Καθότι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τα αποτελέσματα της 6ΛΔΒ εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση τόσο με την μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ($VO_2 \max$) όσο και με την προγνωστικό δείκτη της κλίσης VE/VCO_2 , παραμέτρους οι οποίες αξιολογούνται κατά την εκτέλεση της ΚΑΔΚ, η 6ΛΔΒ χρησιμοποιείται και ως προγνωστικός δείκτης επιβίωσης.¹⁶⁻¹⁷

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι οποίοι κατά την 6ΛΔΒ διανύουν απόσταση μικρότερη από 332 μέτρα έχουν σημαντικά μειωμένη επιβίωση σε σχέση με αυτούς που διανύουν μεγαλύτερη απόσταση. Η προαναφερόμενη απόσταση αποτελεί μία ισχυρή και ανεξάρτητη προγνωστική παράμετρο της θνητότητας των ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.¹⁸ Ως προγνωστική παράμετρος αξιολογείται και η μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, αφού η μείωση του κορεσμού κατά 1% αντιπροσωπεύει αύξηση της θνησιμότητας κατά 27%.¹⁹

Η ευκολία εκτέλεσης της 6ΛΔΒ έθεσε εύλογα το ερώτημα της πιθανής υποκατάστασης της ΚΑΔΚ από τα αποτελέσματα της 6ΛΔΒ σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Φαίνεται ότι για να επιστημονικά σωστή αυτή η αντικατάσταση, θα

πρέπει να ικανοποιούνται ορισμένα κριτήρια: α) τα εργαστήρια τα οποία εκτελούν τη ΚΑΔΚ πρέπει να έχουν εμπειρία ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της και β) κατά την εκτέλεση της 6ΛΔΒ θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν και ο σωματότυπος του ασθενούς πολλαπλασιάζοντας την επιτευχθείσα απόσταση σε μέτρα επί το σωματικό βάρος του εξεταζομένου σε kg.²⁰⁻²¹ Στην έλλειψη εφαρμογής αυτών των κριτηρίων βασίζεται και η παρατηρηθείσα απουσία συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων της 6ΛΔΒ και της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου κατά την εκτέλεση της ΚΑΔΚ στην πολυκεντρική μελέτη STRIDE κατά την οποία ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση τέθηκαν σε αγωγή με τον εκλεκτικό ανταγωνιστή ενδοθελίνης sitaxestan.²²⁻²⁴

Ο αριθμός και η πληρότητα των πληροφοριών, τις οποίες λαμβάνουμε κατά την εκτέλεση της ΚΑΔΚ την ορίζουν ως την εξέταση εκλογής κατά την διαγνωστική διερεύνηση και παρακολούθηση των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι οποίοι από τα πρώτα στάδια της νόσου εμφανίζουν σοβαρό περιορισμό στην ικανότητα τους για σωματική άσκηση, αργότερα δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και τελικό καταληκτικό σημείο το θάνατο. Οι D'Alonso και συν. απέδειξαν ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση εμφανίζουν μείωση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου και αύξηση της κλίσης VE/VCO_2 κατά την εκτέλεση της ΚΑΔΚ ενώ οι Rhodes και συν. έδειξαν την υπεροχή της ΚΑΔΚ έναντι των άλλων μη επεμβατικών μεθόδων όσον αφορά τη διάγνωση των ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, οι οποίοι αδυνατούν να καθετηριαστούν λόγω υψηλού κινδύνου.²⁵⁻²⁶

ΚΑΔΚ σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της ΚΑΔΚ σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση παρατηρούνται οι ακόλουθες μεταβολές των κυριότερων παραμέτρων:⁸

- Μείωση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ($VO_2 \max < 84\%$ της προβλεπόμενης τιμής), η οποία εκφράζει την μειωμένη ικανότητα του ασθενούς για μέγιστη άσκηση.
- Μείωση του αναερόβιου ουδού ($VO_{2AT} < 40\%$ της προβλεπόμενης τιμής), η οποία δηλώνει τη πρόωμη εμφάνιση αναερόβιου μεταβολισμού και φαίνεται να αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη της πνευμονικής υπέρτασης.

- Μείωση του οξυγονικού παλμού (O_2 pulse < 80% του προβλεπόμενου), η οποία εκφράζει έμμεσα τη μείωση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής.
- Αύξηση της κλίσης του αναπνευστικού ισοδύναμου ως προς την κατανάλωση διοξειδίου του άνθρακα ($VE/VCO_2 \geq 34$), υποδηλώνοντας την ανεπάρκεια του αναπνευστικού συστήματος ως προς την ανταλλαγή αερίων κατά τη διάρκεια της άσκησης.
- Αποκορεσμός της αιμοσφαιρίνης ($\Delta sat > 4-5\%$).
- Αύξηση της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς οξυγόνου [$P_{(A-a)O_2}$], με ταυτόχρονη πτώση της μερικής αρτηριακής πίεσης του οξυγόνου (PaO_2).

Η ΚΑΔΚ παρέχει πληροφορίες ως προς την πρόγνωση των ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Οι ασθενείς, οι οποίοι κατά τη διάρκεια της εξέτασης επιτυγχάνουν μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ($VO_2 \max$) $\leq 10,4$ ml/kg/min εμφανίζουν κίνδυνο εμφάνισης πρόιμου θανάτου κατά τον πρώτο χρόνο μετά την εξέταση κατά 50% και στα δύο χρόνια κατά 85%. Αντίθετα οι ασθενείς, οι οποίοι επιτυγχάνουν $VO_2 \max > 10,4$ ml/kg/min είχαν κίνδυνο εμφάνισης πρόιμου θανάτου κατά τον πρώτο χρόνο μετά την εξέταση κατά 10% και στα δύο χρόνια κατά 30%. Οι ασθενείς, οι οποίοι επιτυγχάνουν $VO_2 \max < 10,4$ ml/kg/min και μέγιστη αρτηριακή πίεση κατά την εξέταση < 120 mmHg εμφανίζουν επιβίωση κατά 23% στους επόμενους δώδεκα μήνες, αντίθετα εκείνοι οι ασθενείς που έχουν έναν ή κανένα από τους παραπάνω παράγοντες εμφανίζουν καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης ενός έτους κατά 79% και 97% αντίστοιχα.²⁷

Όσον αφορά τη διαγνωστική αξία της ΚΑΔΚ διαπιστώθηκε ότι οι εξεταζόμενοι, οι οποίοι στα πλαίσια διερεύνησης των συμπτωμάτων δύσπνοιας και εύκολης κόπωσης υποβάλλονται σε ΚΑΔΚ και εμφανίζουν μείωση της αναπνευστικής εφεδρείας (ΠΕ) με ταυτόχρονη αύξηση της κλίσης VE/VCO_2 , του νεκρού χώρου (V_D/V_T) και της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς οξυγόνου ($P_{(A-a)O_2}$), έχουν κατά 88% πιθανότητα να εμφανίσουν αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (> 120 dynes/sec/cm) κατά τη διάρκεια του καρδιακού καθετηριασμού αλλά η εξέταση δεν είναι στην πρώτη γραμμή για τη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης.²⁸

Οι Groepenhoff και συν. μελέτησαν συγκριτικά την προγνωστική αξία της ΚΑΔΚ και της 6ΛΔΒ σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Διαπιστώθηκε ότι καλύτερη πρόγνωση ($p < 0,05$) είχαν

οι ασθενείς οι οποίοι επέτυχαν $VO_2 \max > 13,2$ ml/kg/min, κλίση $VE/VCO_2 < 48$ και $\Delta O_2 \text{ pulse} > 3,3$ ml/beat κατά τη ΚΑΔΚ ή διένυσαν απόσταση > 399m κατά την 6ΛΔΒ. Επιπρόσθετα, η προγνωστική αξία της 6ΛΔΒ αυξήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p < 0,05$) με την προσθήκη της μεταβλητής $\Delta O_2 \text{ pulse}$.²⁹

Συμπερασματικά, η ΚΑΔΚ θεωρείται η εξέταση εκλογής για την εκτίμηση των αιτιών μειωμένης ανοχής στην σωματική άσκηση ασθενών με καρδιαγγειακές ή/και παθήσεις του αναπνευστικού, στηριζόμενη στην αρχή ότι η δυσλειτουργία ενός συστήματος (καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, μυοσκελετικό) εμφανίζεται όταν το σύστημα αυτό αξιολογείται σε συνθήκες μέγιστης φόρτισης. Η ΚΑΔΚ είναι η μοναδική αναίμακτη εξέταση, η οποία παρέχει τόσο μεγάλο αριθμό πληροφοριών ως προς την φυσική κατάσταση του εξεταζόμενου σε σύντομο χρονικό διάστημα. Η εφαρμογή της ΚΑΔΚ στο διαγνωστικό αλγόριθμο, την παρακολούθηση και την πρόγνωση των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση θεωρείται αναγκαία προϋπόθεση,³⁰ χωρίς βέβαια να υποτιμάται η συμβολή της 6ΛΔΒ ως μία εναλλακτική μορφή άσκησης ιδίως σε εκείνες τις περιπτώσεις των ασθενών που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μέγιστη άσκηση.

Βιβλιογραφία

1. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O' Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. Eur Respir J. 2007; 29: 185-209.
2. Lee Ingle. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. Heart Fail Rev. 2007; 12: 12-22.
3. ATS/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 211-277.
4. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp B. Principles of the Exercise Testing and Interpretation. 3rd ed. Baltimore; Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, 116-38 p.
5. Νανάς Σ. Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως στην κλινική πράξη. Εκδόσεις Ζεβελεκάκης, Αθήνα 2004; σελ. 17-64.
6. McLaughlin VV and Mc Goon MD. Pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2006; 114: 1417-1431.
7. Barst RJ, McGoon MD, Torbicki A. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 40-47.
8. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise Pathophysiology in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Circulation. 2001; 104: 429-435.
9. Oudiz RJ. The role of exercise testing in the management of

- pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005; 26: 379-384.
10. Dumitrescu D and Rosenkranz S. The role of CPET in the assessment of PAH. *Deutsch Med Wochenschr.* 2008; 133: S176-179.
 11. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985; 132: 919-923.
 12. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? *Am Heart J.* 2003; 146: 129-133.
 13. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 286-293.
 14. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese E, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. *Am H J.* 2004; 147: 354-360.
 15. Chua, TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *JACC.* 1997; 29: 1585-1590.
 16. Woo MA, Moser DK, Stevenson LW, Stevenson WG. Six minute walk test and heart rate variability: lack of association in advanced stages of heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 6: 348-354.
 17. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, Di-Salvo TG. 1996. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest.* 110: 325-332
 18. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am. Heart J.* 1998; 136: 449-457.
 19. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2001; 17: 647-652.
 20. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 487-492.
 21. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, Wasserman K. Cardiopulmonary Exercise Testing and Six-Minute Walk Correlations in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol.* 2006; 997: 123-126.
 22. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR; for the STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 441-447.
 23. Chuang ML, Lin IF, Wasserman K. The body weight-walking distance product as related to lung function, anaerobic threshold and peak VO₂ in COPD patients. *Respir Med.* 2001; 95: 618-626.
 24. Hoepfer MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, Torbicki A. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 48S-55S.
 25. D'Alonzo GE, Gianotti LA, Pohil RL, Reagle RR, DuRee SL, Fuentes, F, Dantzker DR. Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1987; 92: 57-62.
 26. Rhodes J, Barst RJ, Garofano RP, Thoele DG, Gersony WM. Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension. *JACC.* 1991; 18: 1738-44.
 27. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002; 106: 319-324.
 28. Markowitz DH and Systrom DM. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 88-95.
 29. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise Testing to Estimate Survival in Pulmonary Hypertension. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008; 40: 1725-32.
 30. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009 Oct; 30: 2493-537.