



REDAKTOR DZIAŁU
dr n. med.
Sebastian Szmit,
I Katedra i Klinika
Kardiologii
Warszawski
Uniwersytet
Medyczny
oraz Klinika
Onkologii
Wojskowy Instytut
Medyczny
w Warszawie
e-mail: s.szmit@
gmail.com

U osób z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, niewydolnością serca i nadciśnieniem płucnym stwierdza się nieprawidłowości wentylacji w stosunku do perfuzji płucnej. Niezależnie, czy dominującą przyczyną jest nieprawidłowy przepływ powietrza czy nieprawidłowa perfuzja, pacjent będzie skarżył się na istotnie obniżoną tolerancję wysiłku, a szczytowe pochłanianie tlenu (VO_{2peak}) czy dystans 6-minutowego marszu będą istotnie obniżone. Wnikliwa analiza ciśnienia i dystrybucji CO_2 w wydychanym powietrzu podczas wysiłku fizycznego może być bardzo przydatna w diagnostyce różnicowej. Malejące wartości CO_2 w wydychanym powietrzu mogą odzwierciedlać stopniowo pogarszającą się perfuzję płucną. U chorych z POChP nie następuje zmniejszenie wartości $PetCO_2$ po przekroczeniu progu beztlenowego, ponieważ zachodzi opóźnione opróżnianie z CO_2 przestrzeni powietrznych. Spoczynkowe i wysiłkowe wartości ciśnienia końcowowydechowego dla CO_2 ($PetCO_2$) charakteryzują się wysoką wartością prognostyczną u chorych z niewydolnością serca.

Sebastian Szmit

Wysiłkowy końcowowydechowy $PetCO_2$ u osób z chorobami serca i płuc

Sebastian Szmit, Agata Achramowicz, Paweł Balsam, Grzegorz Opolski

Adres:

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet
Medyczny

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sebastian Szmit
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
oraz Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu
Medycznego w Warszawie
e-mail: s.szmit@gmail.com

Wprowadzenie

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), niewydolnością lewokomorową serca (NS) i tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) stwierdza się nieprawidłowości wentylacji w stosunku do perfuzji. Wartości ciśnienia całkowitego wydychanego CO_2 ($PECO_2$), końcowowydechowego PCO_2 ($PetCO_2$) oraz stosunek tych wartości osiąganych podczas próby wysiłkowej różnią się w poszczególnych grupach w zależności od tego, czy nieprawidłowości były głównie spowodowane przez nieprawidłowy przepływ powietrza czy nieprawidłową perfuzję.

Definicja PECO₂ oraz PetCO₂

Fizjologicznie wraz ze wzrostem intensywności wysiłku ciśnienie końcowowydechowe PetCO₂ wzrasta (choć nie zmienia się PaO₂) aż do momentu wzrostu VE/VO₂. Następnie wartość PetCO₂ pozostaje stała. Potem spada wartość PetCO₂ z równoczesnym wzrostem PetO₂. Okres wzrostu PetCO₂ przy względnie stałym poziomie PetCO₂ nazywa się fazą buforowania ze stałym stężeniem CO₂ we krwi (isocapnic buffering) [1]. Spadek PetCO₂ przy wysokim VE/VCO₂ świadczy o hiperwentylacji wyrównującej kwasicę metaboliczną, podczas gdy brak spadku PetCO₂ przy wysokim VE/VCO₂ świadczy o wysokiej przestrzeni martwej płuc (dead space ventilation) wynikającej z choroby płuc.

Wartości PECO₂ wyliczane są na podstawie zapisu VCO₂ i VE, a następnie odejmowane są objętości wentylacji pochodzącej z przestrzeni martwej ustnika. Mimo że stosunek VE/VCO₂ jest powszechnie używany do oceny niesprawnej wentylacji, zastępuje się go przez PECO₂, który można łatwo obliczyć, dzieląc 863 przez stosunek VE/VCO₂:

$$PECO_2 = 863 / \text{stosunek VE/VCO}_2$$

Rekomendacje [2] amerykańskich towarzystw naukowych (American Thoracic Society/American College of Chest Physicians) pokazują fizjologiczną zależność/analogię PECO₂ ze stężeniem CO₂ we krwi tętniczej i funkcją płuc, tj. PECO₂ koreluje z PaCO₂ × (1-VD/VT).

W pracy Sendena i wsp. [3], pomimo że pacjenci z POChP, NS i TNP osiągnęli podobną niską wartość szczytowego pochłaniania tlenu, w przybliżeniu równą 50% prawidłowej wartości przewidywanej (VO_{2peak} = 50%

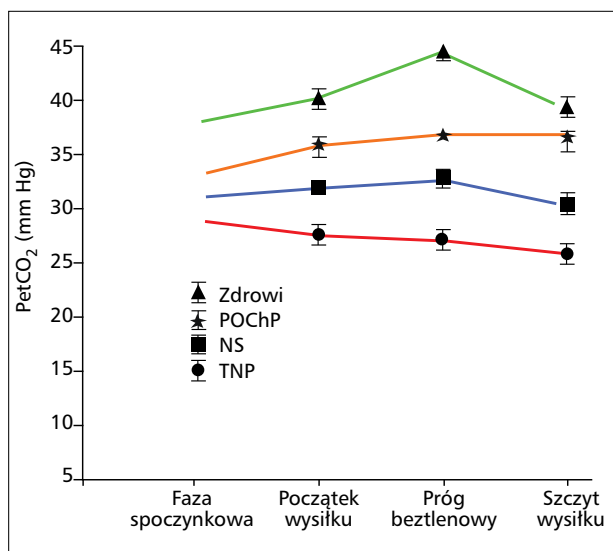
VO₂%N), zaskakujący był fakt, że poziom zmian wartości PECO₂, PetCO₂ i ich stosunku w każdej z grup był różny (ryc. 1 i 2):

- grupa z POChP osiągała zawsze znacząco niższą wartość stosunku PECO₂/PetCO₂ niż wszystkie pozostałe grupy (ryc. 2),
- osoby z NS osiągały nieznacznie niższą wartość stosunku PECO₂/PetCO₂ podczas obciążonego wysiłku niż zdrowe osoby z grupy kontrolnej (ryc. 2),
- pacjenci z NS i TNP osiągnęli znacząco niższy PetCO₂ niż osoby z grupy kontrolnej (ryc. 1),
- w grupie pacjentów z TNP spadek PetCO₂ był wyraźny od samego początku wysiłku (ryc. 1).

Zależności patofizjologiczne zmian PECO₂ oraz PetCO₂

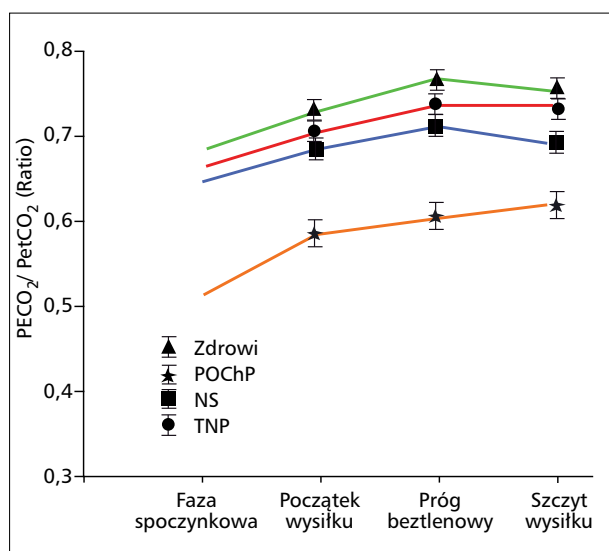
Nieprawidłowości pomiędzy wentylacją a perfuzją uzasadniają patologiczny wzrost wentylacji w odpowiedzi na wysiłek w wielu chorobach, w tym POChP, NS i TNP [4]. Mechanizmy, jakie zachodzą w wymienionych schorzeniach, mogą być spowodowane przez nierównomierną dystrybucję wentylacji lub perfuzji, albo obu tych procesów. Pozostaje pytanie, czy nieinwazyjne pomiary parametrów, takich jak PECO₂ i PetCO₂, oraz ich stosunek pozwalają różnicować pomiędzy schorzeniami, których przyczyną są pierwotne zaburzenia dróg oddechowych, a tymi, których przyczyną są pierwotne zaburzenia perfuzji.

Różnicowanie pomiędzy niewydolnością lewej komory i chorobą naczyń płucnych może być utrudnione ze względu na to, że niska wartość pochłaniania tlenu (VO₂), niski próg beztlenowy (AT), niski końcowowydechowy PCO₂ (PetCO₂) oraz wysoki stosunek wentylacji do wyd-



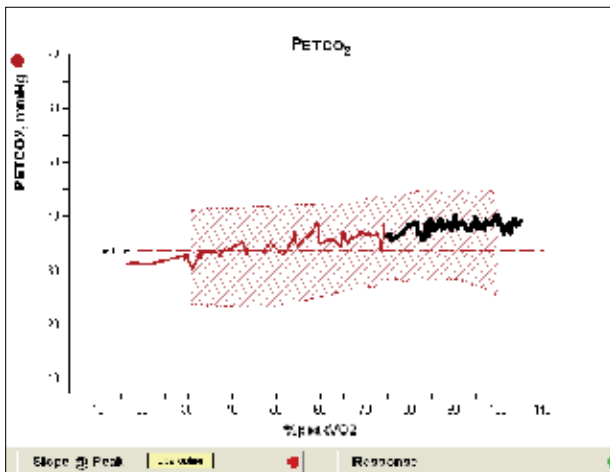
RYCINA 1

Zmiany ciśnienia końcowowydechowego dla CO₂ u osób zdrowych, z POChP, z niewydolnością serca (NS) lub z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP). Zmodyfikowano na podstawie Hansena i wsp.



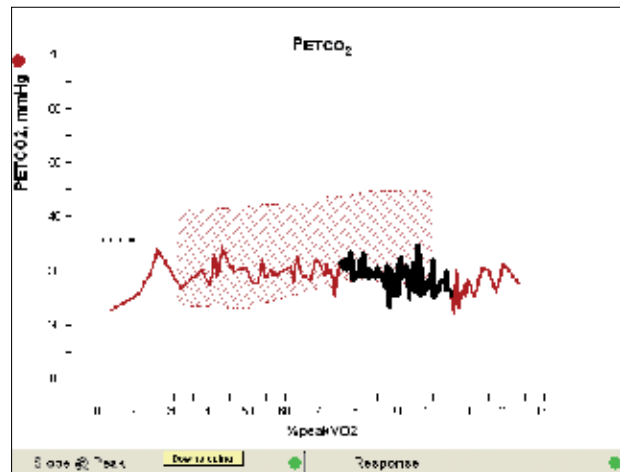
RYCINA 2

Współczynnik ciśnienia całkowitego wydychanego CO₂ (PECO₂) oraz ciśnienia końcowowydechowego dla CO₂ (PetCO₂) u osób zdrowych, z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP), niewydolnością serca (NS) lub z POChP. Zmodyfikowano na podstawie Hansena i wsp.



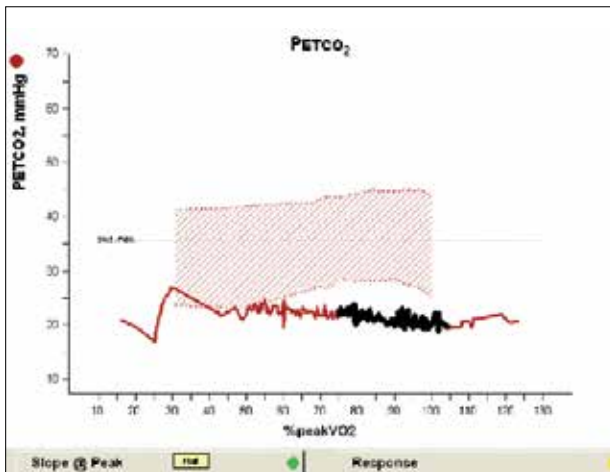
RYCINA 3

Zmiany PetCO₂ u pacjentki z POChP bez wykładników prawokomorowej niewydolności serca.



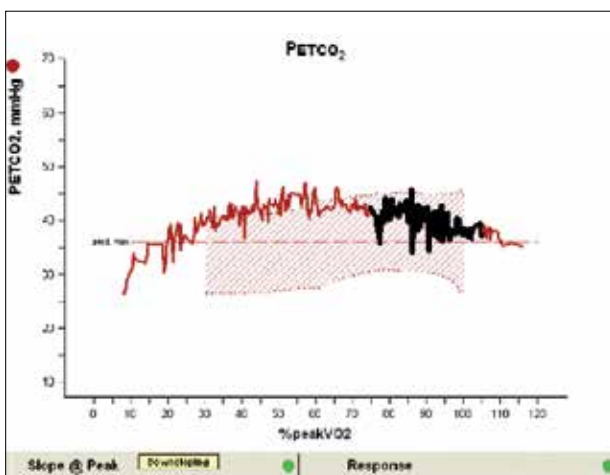
RYCINA 6

Zmiany PetCO₂ u pacjenta z ciężką niewydolnością serca kwalifikowanego do CRT.



RYCINA 4

Zmiany PetCO₂ u pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym.



RYCINA 5

Zmiany PetCO₂ u zdrowego mężczyzny uprawiającego sport.

chanego CO₂ (VE/VCO₂) są charakterystyczne dla obu chorób.

Wartość PECO₂ jest obniżona, gdy następują zaburzenia V/Q, zarówno w POChP, NS, jak i w nadciśnieniu płucnym (TNP). Obniżony PECO₂ pozostający w relacji z PetCO₂ wyraźniej zaznacza się w chorobach dróg oddechowych (np. POChP), gdzie wzrost stosunku VD/VT wynika z nierównomiernego wypływu powietrza z dróg oddechowych z najdłuższym stałym w czasie obniżeniem V/Q w poszczególnych partiach płuc. Odwrotnie jest w przypadku sercowych lub płucnych zaburzeń naczyniowych, w których dochodzi do relatywnie równomiernego wypływu powietrza z dróg oddechowych, ale zaznacza się nierównomierna perfuzja wyjaśniająca wzrost VD/VT.

Zmiany PetCO₂

Wartość PetCO₂ zmienia się istotnie wraz z intensywnością wysiłku w innych grupach niż osoby z POChP, u których PetCO₂ nie ulega znaczącej zmianie od osiągnięcia progu beztlenowego (AT) aż do szczytowego wysiłku, co jest charakterystyczne dla tego schorzenia ze względu na brak możliwości pogłębienia wentylacji (ryc. 3).

W grupie z pierwotnym tętniczym nadciśnieniem płucnym wartość PetCO₂ wyraźnie obniża się wraz ze wzrostem intensywności wysiłku (ryc. 4). U osób zdrowych (ryc. 5) oraz chorych z NS (ryc. 6) wartość PetCO₂ wyraźnie wzrasta wraz ze wzrostem intensywności wysiłku aż do momentu osiągnięcia progu beztlenowego, a następnie spada.

Zmiany PECO₂

Wartości PECO₂ rosną wraz ze zwiększaniem się intensywności wysiłku od stanu spoczynku aż do osiągnięcia progu beztlenowego, aczkolwiek jedynie o 1 mm Hg u pacjentów z TNP.

POChP	Tętnicze nadciśnienie płucne	Niewydolność serca
Niższe wartości DLCO wynikają zarówno ze złej dystrybucji wentylacji, jak i destrukcji naczyń włosowatych	Niższa wartość DLCO wynika wyłącznie z upośledzonej perfuzji naczyń włosowatych	
%pred.VO ₂ koreluje z wartością stosunku $PECO_2/PetCO_2$ na szczycie wysiłku	%pred.VO ₂ dodatkowo koreluje z wartością $PECO_2$	Ujemna korelacja między %pred.VO ₂ a stosunkiem $PECO_2/PetCO_2$
FEV ₁ /VC z wartością $PetCO_2$ przy AT i na szczycie wysiłku	$PECO_2/PetCO_2$ dodatkowo koreluje z odsetkiem przewidywanego DLCO	
Wyższy $PetCO_2$ przy bardziej nasilonej obturacji, brak spadku po przekroczeniu AT	Obniżony $PetCO_2$ odzwierciedla brak możliwości adekwatnego wzrostu perfuzji płucnej podczas wysiłku	Tendencja do osiągania niższej wartości $PetCO_2$ przy bardziej zaawansowanej niewydolności serca (odpowiedź na kwasie mleczanową)
Wartość $PECO_2$ i $PetCO_2$ zawsze koreluje z zaawansowaniem choroby		

U wszystkich z wyjątkiem grupy z POChP wartości $PECO_2$ spadają wyraźnie na szczycie wysiłku, co jest charakterystyczne dla kwasicy powodującej hiperwentylację oraz dla niższego średniego ciśnienia pęcherzykowego PCO_2 .

Poziom PCO_2 jest niższy w spoczynku u pacjentów z POChP niż u pacjentów z NS. Poziom $PECO_2$ u osób z TNP jest niższy w porównaniu z pacjentami z NS aż do momentu osiągnięcia AT, a także niższy niż u pacjentów z POChP na szczycie wysiłku.

Zmiany $PECO_2/PetCO_2$

Istotnie obniżony jest stosunek $PECO_2/PetCO_2$ na każdym poziomie aktywności fizycznej w grupie pacjentów z POChP. Stosunek $PECO_2/PetCO_2$ stopniowo obniża się w porównaniu z grupą kontrolną zarówno u pacjentów z NS, jak i TNP (ryc. 2). W porównaniu z osobami zdrowymi u pacjentów z NS stosunek ten był niższy w momencie osiągnięcia progu beztlenowego oraz na szczycie wysiłku. Stosunek ten rósł istotnie po osiągnięciu AT, wskazując na ogólną poprawę w V/Q przy wzrastającym wysiłku.

Kiedy występują zaburzenia wentylacji, a kiedy perfuzji?

Diagnostyka różnicowa duszności u chorego ze współistniejącą niewydolnością serca, chorobą płuc i naczyń płucnych bywa bardzo trudna i czasochłonna. Bez jej przeprowadzenia niemożliwe jest wdrożenie odpowiedniego leczenia. Przeprowadzono wiele badań klinicznych pokazujących zmiany wydolności sercowo-płucnej u pacjentów z POChP [5-9], u pacjentów z lewokomorową niewydolnością serca [10-13] oraz u pacjentów z pierwotnym tętniczym nadciśnieniem płucnym [14,15].

Do oceny zaburzeń V/Q wykorzystuje się najczęściej inwazyjne metody diagnostyczne lub techniki izotopowe. Niewątpliwą zaletą ergospirometrii jest możliwość nieinwazyjnego pomiaru $PECO_2$ oraz $PetCO_2$ i tym samym możliwość oceny stopnia uszkodzenia dróg oddechowych oraz stopnia zaburzeń perfuzji płucnej:

- obniżony V/Q wynikający z uszkodzenia dróg oddechowych skutkuje istotnym obniżeniem $PECO_2/PetCO_2$ i opóźnieniem opróżniania z CO_2 przestrzeni powietrznych (ryc. 2),
- obniżony V/Q wynikający z redukcji przepływu krwi w naczyniach płucnych bez defektu w drogach oddechowych może przyczynić się do redukcji $PECO_2$ oraz $PetCO_2$, w rezultacie pozostawiając stosunek $PECO_2/PetCO_2$ zbliżony do prawidłowego (ryc. 2).

Spadek wartości $PetCO_2$ po przekroczeniu AT obrazuje wzrost wentylacji w odpowiedzi na kwasie mleczanową (ryc. 5 i 6). U osób z POChP wartość $PetCO_2$ po przekroczeniu AT nie zmniejsza się (ryc. 3).

Mimo że wartości szczytowego pochłaniania tlenu będą identyczne, wartości $PetCO_2$ i $PECO_2$ będą się różnić pomiędzy trzema grupami pacjentów z POChP, NS i TNP na wszystkich poziomach intensywności wysiłku. Malejące wartości CO_2 mogą odzwierciedlać stopniowo pogarszającą się perfuzję u pacjentów tych trzech grup.

Pozostaje pytanie, czy niski $PetCO_2$ i $PECO_2$ w lewokomorowej niewydolności serca i w pierwotnym tętniczym nadciśnieniu płucnym może wynikać z nadmiernej odpowiedzi chemoreceptorów prowadzącej do wzrostu VE, czy raczej ze zwiększonej wentylacji przestrzeni martwej, co wynika z upośledzenia perfuzji.

Wcześniejsze badania z wielokrotnym pomiarem gazów z krwi tętniczej oraz pH u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i chorobą Eisenmengera [16] udowodniły nie tylko wzrost VD/VT, ale także wąską regulację tętniczego pH oraz powysiłkowy wzrost stężenia mleczanów indukujący raczej kwasie niż zasadowicę, co może świadczyć o tym, że pierwotną przyczyną niższego

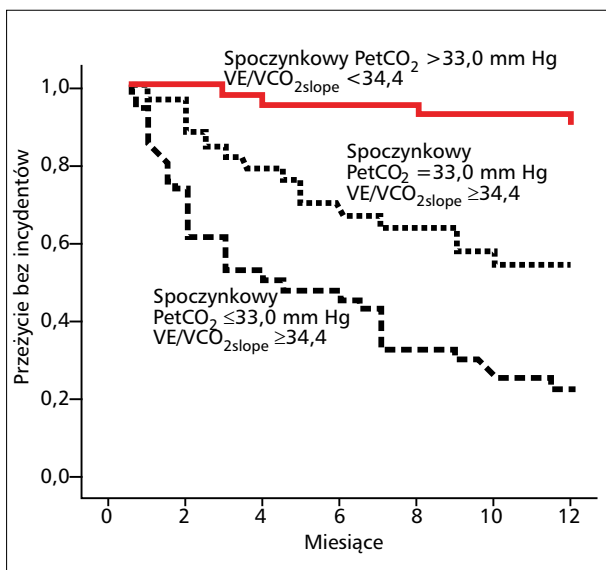
PaCO₂ (dodatkowo PECO₂ oraz PetCO₂) była hiperwentylacja spowodowana odruchem z chemoreceptorów.

Różnice w wymianie CO₂ pomiędzy grupami pacjentów z TNP i lewokomorową NS nie zawsze są znaczące klinicznie. U pacjentów z TNP często występuje hipoksemia (z szantami lub szybkim przepływem krwi przez kapilary płucne), z kolei pacjenci z niewydolnością lewej komory, którzy są w stanie wykonać wysiłek (wolny przepływ przez kapilary płucne) wychodzą rzadziej w stan hipoksemii. Szczególną tendencją do spadku wraz ze wzrastającą intensywnością wysiłku wykazuje PetCO₂ u większości pacjentów z pierwotnym tętniczym nadciśnieniem płucnym (ryc. 4). U pacjentów z pierwotnym tętniczym nadciśnieniem płucnym stopień hipoperfuzji, mierzony przez spadek prognostycznego odsetka DLCO, zdecydowanie korelował ze spadkiem wartości stosunku PECO₂/PetCO₂ (tabela) [17].

Wartość prognostyczna PetCO₂

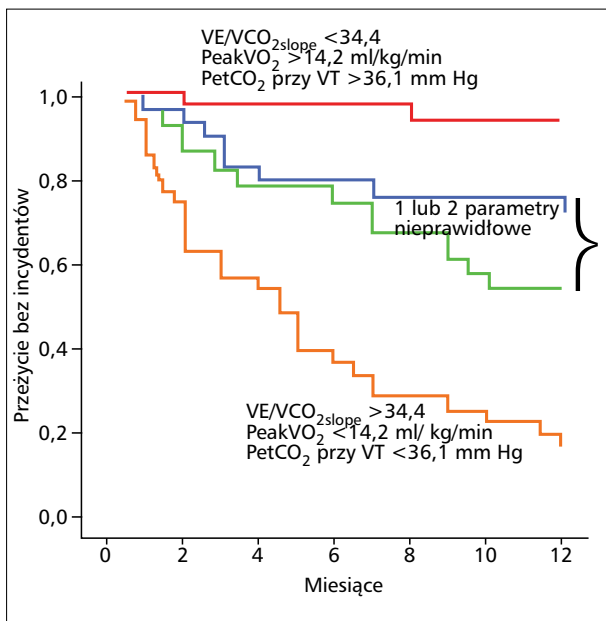
Arena i wsp. [18] jako pierwsi zbadali wartość prognostyczną spoczynkowego PetCO₂. W grupie 121 chorych ze skurczową niewydolnością serca, w średnim wieku 49,3±14,7 roku oraz ze średnią EF 28,4±13,4%. W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa wykazali, że spoczynkowy PetCO₂ dodany do wysiłkowego VE/VCO_{2slope} podnosi wartość prognostyczną przewidywania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (chi kwadrat=4,4, p=0,04). Ta obserwacja wskazuje również, że spoczynkowy PetCO₂ ma wysoką niezależną wartość prognostyczną. U chorych ze spoczynkowym PetCO₂ ≤33 mm Hg istnieje tylko 33% prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, podczas gdy u chorych ze spoczynkowym PetCO₂ >33 mm Hg blisko 80% prawdopodobieństwo. Najważniejszym jednak faktem jest obserwacja, że u chorych ze spoczynkowym PetCO₂ >33 mm Hg oraz z VE/VCO_{2slope} <34,4 prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzeń niepożądanych wynosi 92% (ryc. 7). Dodatkową ważną obserwacją jest istotna dodatnia korelacja pomiędzy spoczynkowym PetCO₂ oraz O₂/HR (oxygen pulse) zarówno w spoczynku, jak i w wysiłku, co potwierdza, że PetCO₂ może być nieinwazyjnym markerem funkcji mięśnia lewej komory. Ponadto istotna ujemna korelacja między spoczynkowym PetCO₂ oraz VD/VT w spoczynku i na szczycie wysiłku świadczy o tym, że PetCO₂ jest również nieinwazyjnym wskaźnikiem współczynnika zaburzeń wentylacji i perfuzji płucnej.

Powyższe wyniki są zgodne z wcześniejszymi badaniami dotyczącymi PetCO₂ u chorych z niewydolnością serca. Matsumoto i wsp. [19] dowiedli, że PetCO₂ w punkcie VT (ventilatory threshold) istotnie koreluje z pojemnością minutową serca na szczycie wysiłku u chorych z niewydolnością serca. Czułość i swoistość PetCO₂ <38,5 mm Hg w przewidywaniu obniżonej wysiłkowej pojemności minutowej (cardiac index <5,11 l/min/m² na szczycie wysiłku) wynosiła odpowiednio 76,5% oraz 75,0%. Tanabe i wsp. [20] odnotowali również istotną ko-



RYCINA 7

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od wartości spoczynkowego PetCO₂ oraz wysiłkowego VE/VCO_{2slope}. Zmodyfikowano na podstawie Arena i wsp.



RYCINA 8

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od wartości PetCO₂ w punkcie VT, VE/VCO_{2slope} oraz peakVO₂. Zmodyfikowano na podstawie Arena i wsp.

relację pomiędzy PetCO₂ i wskaźnikiem sercowym na szczycie wysiłku u chorych z niewydolnością serca.

W późniejszej pracy Arena i wsp. [21] na podstawie badań 130 osób z niewydolnością serca udowodnili, że wysiłkowy PetCO₂ ma również bardzo wysoką wartość prognostyczną. Analiza za pomocą krzywej ROC wykazała,

że na podstawie wartości $PetCO_2$ na progu VT (ventilatory threshold) można skutecznie przewidywać niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (obszar $ROC=0,82$, $p < 0,001$). Punkt optymalnie identyfikujący chorych wysokiego i niskiego ryzyka wskazywał na wartość $PetCO_2$ (przy VT) równą 36,1 mm Hg (czułość 77%, swoistość 69%). W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa wartość $PetCO_2$ (przy VT) dodana do VE/VCO_{2slope} oraz $peakVO_2$ istotnie podnosiła ich wartość rokowniczą. Ponadto $PetCO_2$ nie koreluje z wiekiem ani z EF, a tylko z wartością VE/VCO_{2slope} oraz $peakVO_2$. U chorych z nieprawidłowymi parametrami ($VE/VCO_{2slope} > 34,4$; $peakVO_2 < 14,2$ ml/kg/min; $PetCO_2$ przy VT $< 36,1$ mm Hg) szansa przeżycia 12 miesięcy bez niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiła tylko 17%, podczas gdy u chorych z prawidłowymi parametrami – 95% (ryc. 8).

Podsumowanie

Jednym z głównych zadań, przed którymi staje dzisiaj praktykujący lekarz, jest odpowiednio wczesne postawienie rozpoznania za pomocą bezpiecznych i niedrogich testów. Właściwa diagnoza to odpowiednie leczenie. Zdarzają się sytuacje kliniczne, kiedy różnicowanie pomiędzy chorobami serca, płuc i naczyń płucnych jest konieczne. Test wysiłkowy z pomiarem gazów oddechowych jest nieinwazyjny, bezpieczny i niedrogi i pozwala nie tylko na ilościowe określenie nieprawidłowości, ale również jest pomocny przy rozpoznaniu dominującego schorzenia powodującego zaburzenia V/Q.

Piśmiennictwo:

- Whipp BJ, Davis JA, Wasserman K: Ventilatory control of the „isocapnic buffering” region in rapidly-incremental exercise. *Respir Physiol* 1989, 76: 357-367.
- ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 2: 211-277.
- Hansen JE, Ulubay G, Chow BF, et al.: Mixed-Expired and End-Tidal CO₂ Distinguish Between Ventilation and Perfusion Defects During Exercise Testing in Patients With Lung and Heart Diseases. *Chest* 2007, 132: 977-983.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al.: Principles of exercise testing and interpretation. 1st ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1987: 50-52.
- Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, et al.: Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 1977, 59: 203-216.
- Brown HV, Wasserman K: Exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1981; 65: 525-547.
- Nery LE, Wasserman K, French W, et al.: Contrasting cardiovascular and respiratory responses to exercise in mitral valve and obstructive pulmonary diseases. *Chest* 1983, 83: 446-453.
- Liu Z, Vargas F, Stansbury D, et al.: Comparison of end-tidal arterial Pco₂ gradient during exercise in normal subjects and in patients with severe COPD. *Chest* 1995, 107: 1218-1224.
- Palange P, Forte S, Onorati P, et al.: Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000, 88: 1715-1720.
- Rubin SA, Brown HV: Ventilation and gas exchange during exercise in severe chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129: S63-S64.
- Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR: Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988, 77: 552-559.
- Al-Rawas OA, Carter R, Richens D, et al. Ventilatory and gas exchange abnormalities on exercise in chronic heart failure. *Eur Respir J* 1995, 8: 2022-2028.
- Wensel R, Georgiadou P, Francis DP, et al. Differential contribution of dead space ventilation and low arterial Pco₂ to exercise hypernea in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004, 93: 318-323.
- Reybrouck T, Mertens L, Schulze-Neick I, et al.: Ventilatory inefficiency for carbon dioxide during exercise in patients with pulmonary hypertension. *Clin Physiol* 1998, 18: 337-344.
- Yasunobu YY, Oudiz RJ, Sun XG, et al. End-tidal Pco₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005, 127: 1637-1646.
- Sietsema KE, Cooper DM, Perloff SK, et al. Control of ventilation during exercise in patients with central venous-to-systemic arterial shunts. *J Appl Physiol* 1988, 64: 234-242.
- Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, et al.: Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997, 96: 2221-2227.
- Arena R, Peberdy MA, Myers J, et al.: Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2006, 3: 351-358.
- Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, et al.: End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients: association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J Am Coll Cardiol* 2000, 1: 242-249.
- Tanabe Y, Hosaka Y, Ito M, Ito E, Suzuki K. Significance of end-tidal P (CO₂) response to exercise and its relation to functional capacity in patients with chronic heart failure. *Chest* 2001, 3: 811-817.
- Arena R, Guazzi M, Myers J: Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol* 2007, 1: 103-108.