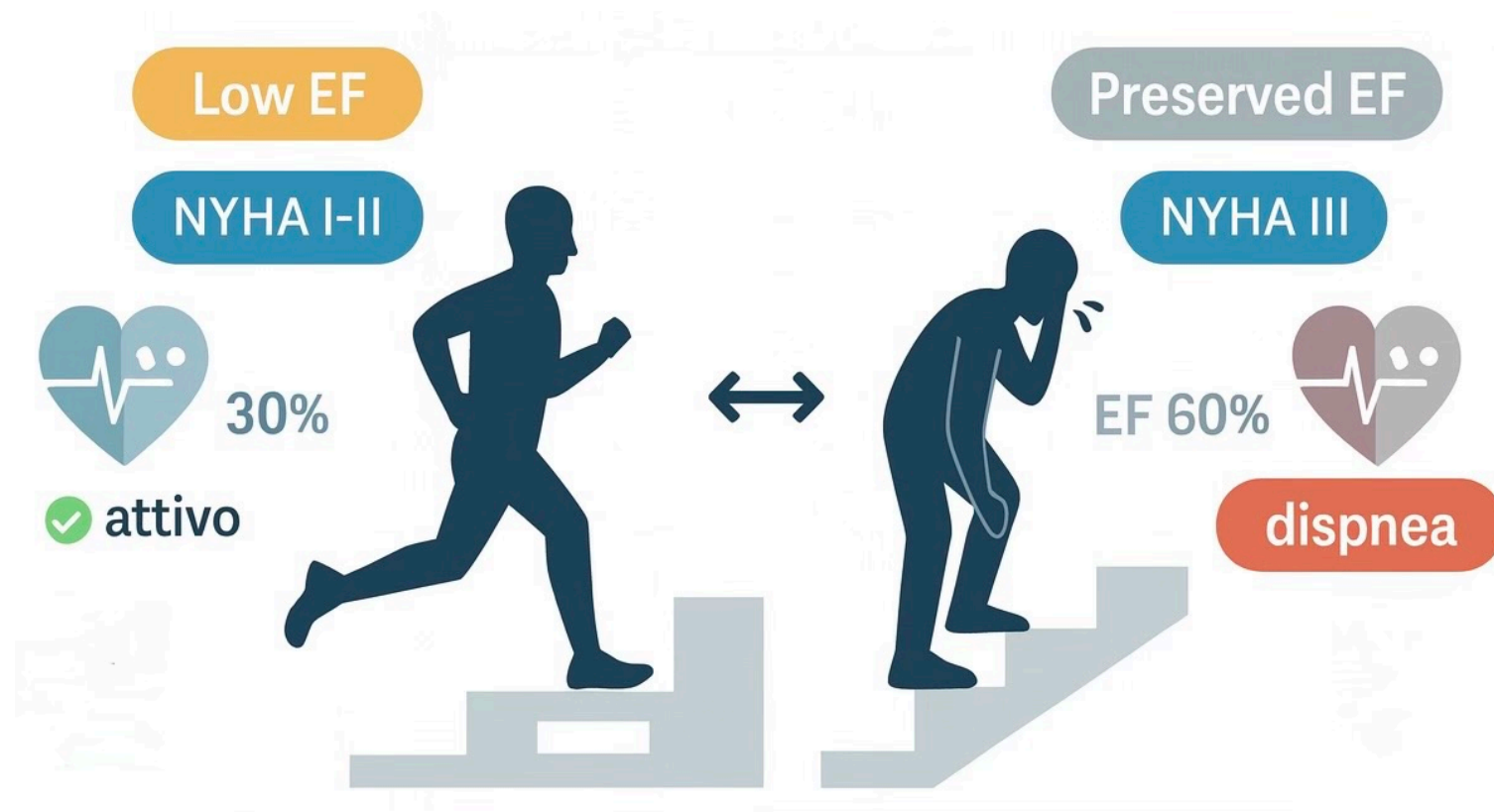


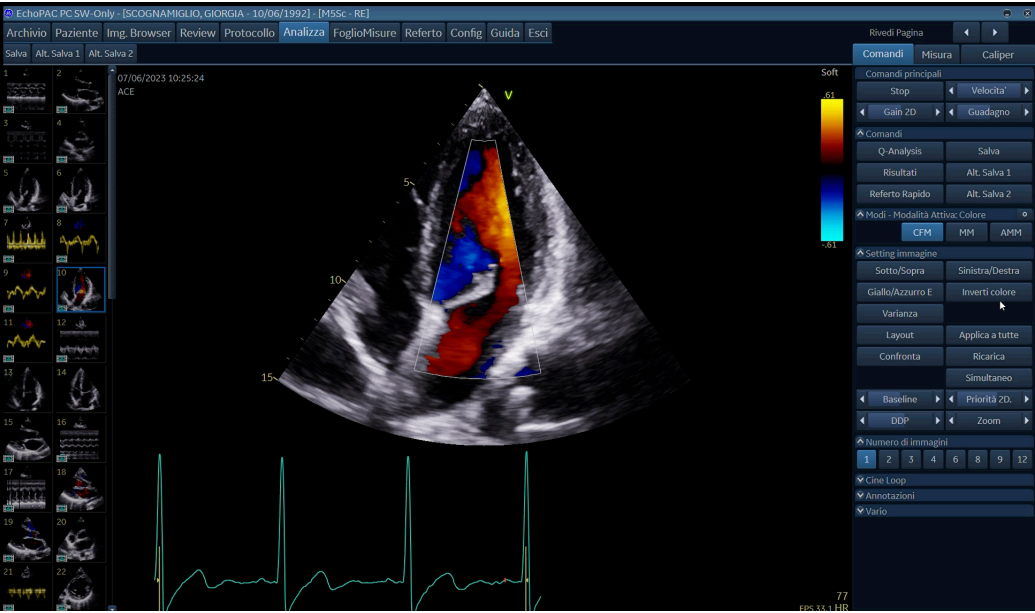
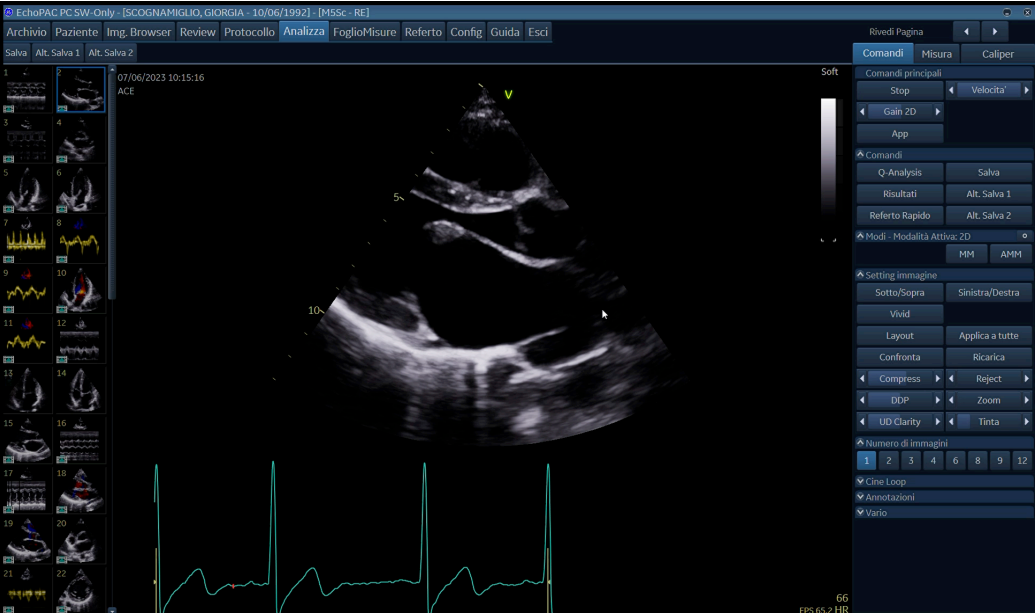
CPET nel Fenotipo Ipertrofico

Halasz Geza





- LVEF e NYHA class sono insufficienti per spiegare capacità funzionale e prognosi. Possiamo avere una FE ridotta e un paziente sorprendentemente attivo, oppure una EF preservata e un paziente che si ferma al primo piano di scale.



Metabolico

Riepilogo	VT1 [Man.] 8 Respiri	VT2 [Man.] 8 Respiri
Carico [W]	58	112
V'O2/kg [(mL/min)/kg]	12.1	17.2
V'O2 [mL/min]	1065	1509
V'CO2 [mL/min]	779	1264
RER	0.73	0.84
Tempo [min]	04:44	08:15

Ventilatori

V'E [L/min]	25	37
BF [1/min]	20.8	23.6
VTex [L]	1.210	1.586

Scambi Gas

EqO2	20.9	22.6
EqCO2	28.6	27.0
PETO2 [mmHg]	102.72	103.91
PETCO2 [mmHg]	36.26	39.05

Cardiovascolare

HR [1/min]	97	109
HRR% [%]	47	40
Polso O2 [mL]	11.0	13.8

Slopes

	Valore
VECO2s	31.50
VO2Wp [(mL/min)/W]	9.56
VEO2s	24.52
HR/VO2s [1/L]	35.03

pVO2: 20ml/min/
kg , 62% del
predetto



Oxygen Uptake

VO₂

The best available integrative index of exercise capacity

$$\text{VO}_2\text{max} = \text{Cardiac Output} \times \text{A-V O}_2 \text{ Difference}$$

A global readout of respiratory, cardiac, blood and skeletal-muscle function.

1

Maximal oxygen delivery + extraction

Reflects the integrated “engine” of the cardiovascular system.

2

VO₂max vs VO₂peak

VO₂max requires a plateau; VO₂peak is the highest value reached at maximal effort.

3

Clinical interpretation

>84% predicted is usually considered normal; interpret with age, sex and training status.

Reference anchors

Resting VO₂ ≈ 3.5 ml/kg/min • Untrained VO₂max ≈ 30–50 ml/kg/min • Elite athletes can exceed 70–80 ml/kg/min

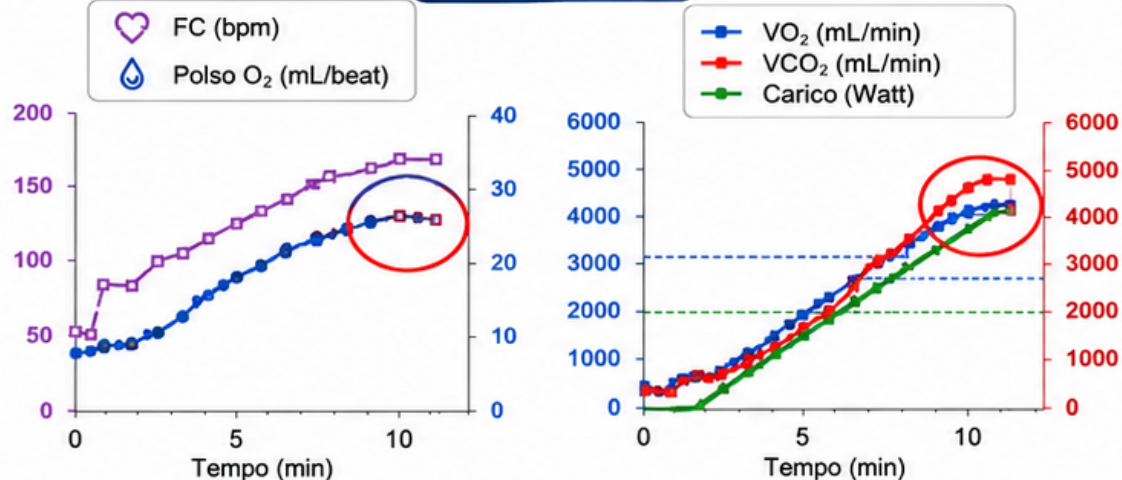
VO₂ is the maximum ability of the cardiovascular system to deliver oxygen to exercising skeletal muscle and of the muscle to extract oxygen from the blood.

VO₂peak e VO₂max

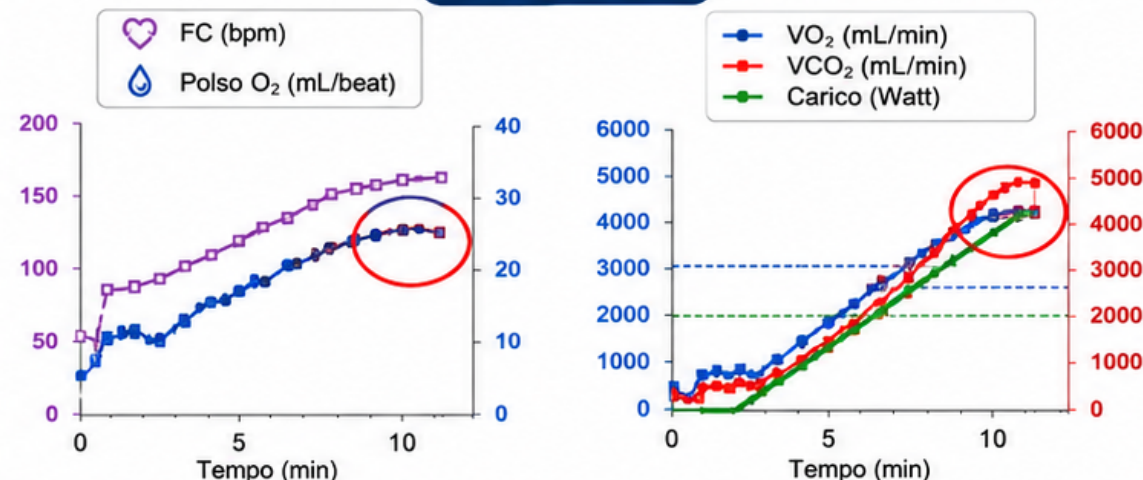
Definizione, calcolo e significato clinico nel CPET



VO₂peak



VO₂max



• **Parametro principale:** massima capacità di O₂ che l'organismo riesce a utilizzare



• **Calcolo:** media tra **5–8 respiri** negli ultimi **20–30 s** di esercizio



• **Espresso in:** **mL/min** o **mL/kg/min**



• **Interpretazione:** valore assoluto o % del predetto (**Hansen-Wasserman** o **SHIP**)

Peso reale (% del peso corporeo predetto)	Correzione VO ₂ m (%)
77–99	101
100–109	91
110–119	85
120–129	77
130–160	76



VO₂ picco/max e capacità funzionale

Dalla performance estrema alla limitazione dello scompenso cardiaco

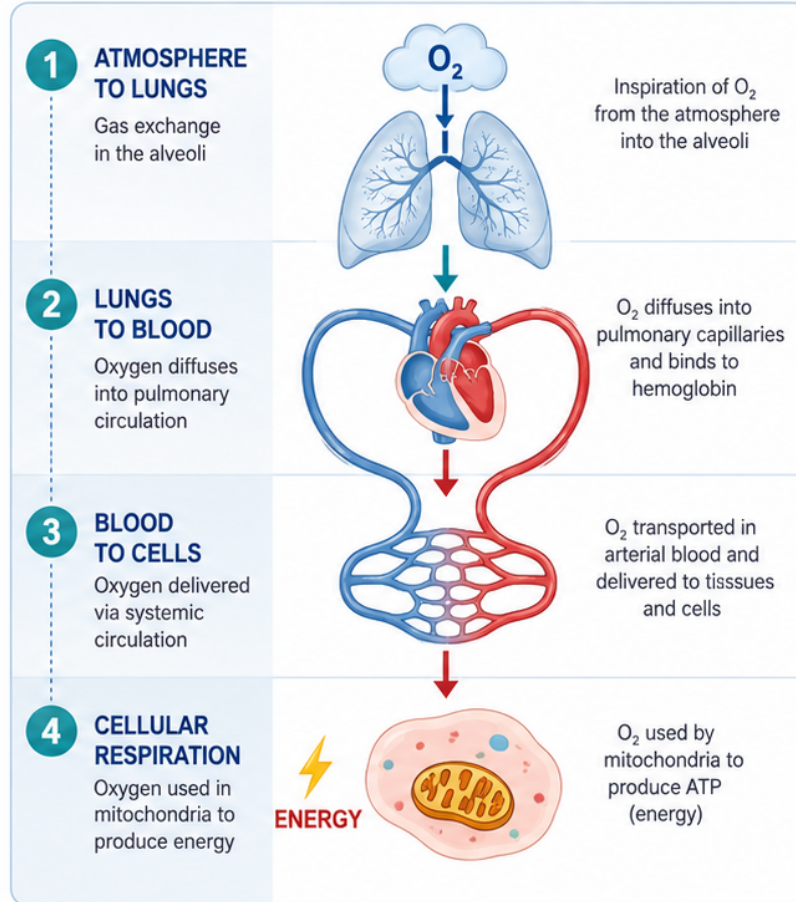
Profilo	VO ₂ picco/max ml/kg/min	Capacità funzionale
 Campione mondiale di alpinismo	92	2x Mt. Everest senza O ₂ 
 Campione mondiale di ciclismo	65	Medaglia d'oro Tokyo 2020 
 Triatleta amatoriale	60	Ironman finisher 
 Giovane uomo sano	42	Gare di endurance 
 Giovane donna con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta	19	Normale vita quotidiana senza sforzi 
 Giovane uomo con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata	15	Affanno ad una rampa di scale 
 Scompenso cardiaco avanzato	10	Affanno al minimo sforzo 



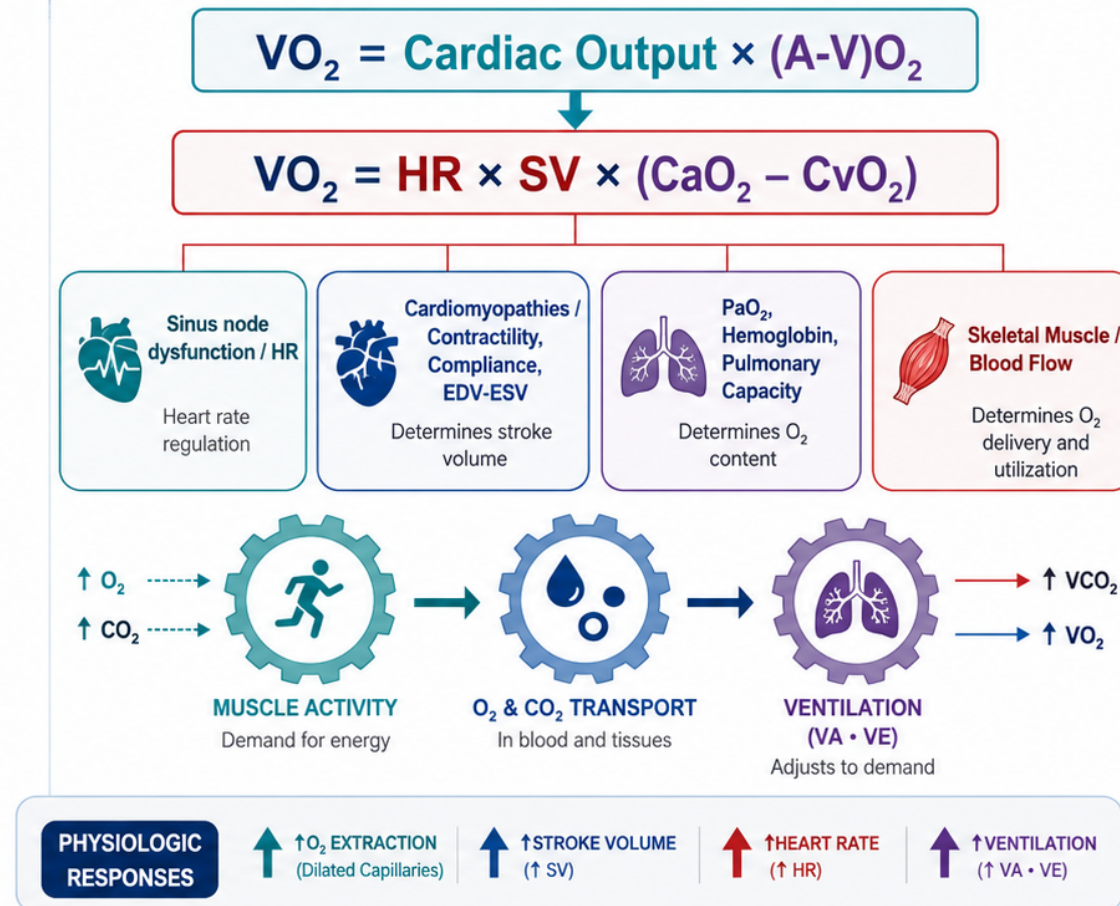
Il VO₂ non misura solo performance: traduce il livello di autonomia funzionale del paziente.

Coupling of External to Cellular Respiration

THE OXYGEN PATHWAY



THE CONCEPTUAL FRAMEWORK



HEART FAILURE IS A MULTI-SYSTEM DISEASE

Functional limitation reflects an integrated cardiopulmonary–muscle phenotype, not only reduced LVEF.

Reduced pulmonary reserve

- ventilation–perfusion mismatch
- pulmonary congestion
- impaired pulmonary vasodilation

Reduced cardiac reserve

- systolic / diastolic dysfunction
- chronotropic incompetence
- atrial & ventricular uncoupling

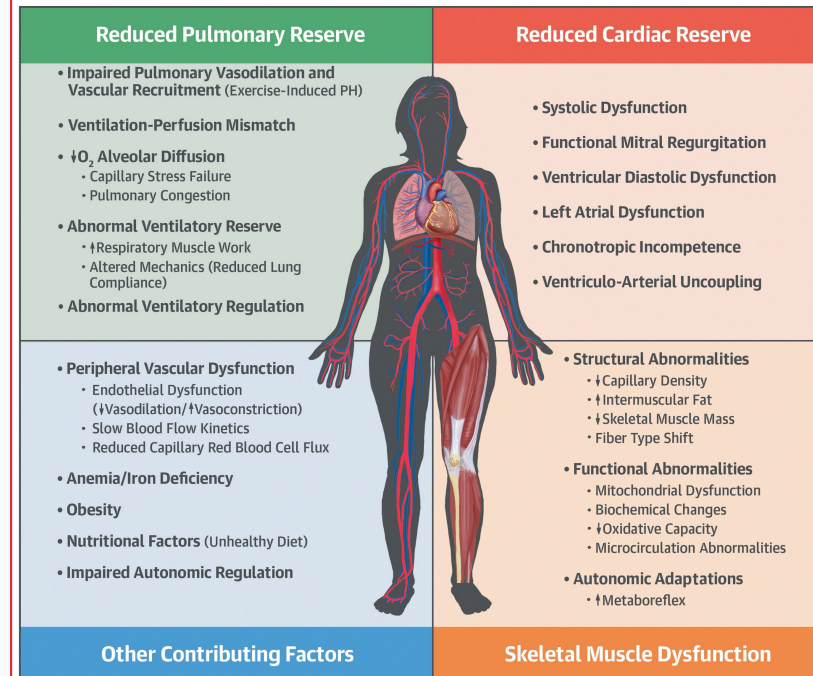
Peripheral & autonomic factors

- endothelial dysfunction
- obesity / nutrition / autonomic tone
- microvascular dysregulation

Skeletal muscle dysfunction

- capillary rarefaction
- mitochondrial abnormalities
- reduced oxidative metabolism

CENTRAL ILLUSTRATION: System Contributors of Reduced Functional and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure



Del Buono, M.G. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(17):2209–25.

Why peak VO₂ may remain low despite better LVEF

01

Pulmonary reserve

Early dyspnea can arise from reduced pulmonary vasodilation, V/Q mismatch and abnormal ventilatory mechanics.

02

Cardiac reserve

Chronotropic incompetence, atrial dysfunction and ventricular–arterial uncoupling may limit exercise cardiac output.

03

Peripheral reserve

Skeletal muscle, endothelial and microvascular dysfunction become major drivers of intolerance.

04

Systemic modifiers

Anaemia, iron deficiency, obesity, nutrition and autonomic regulation amplify the functional phenotype.

Clinical implication: CPET reframes heart failure severity by quantifying the global reserve of the patient — not simply the pump.



- Risposta cardiovascolare

- Risposta ventilatoria

- Risposta metabolica



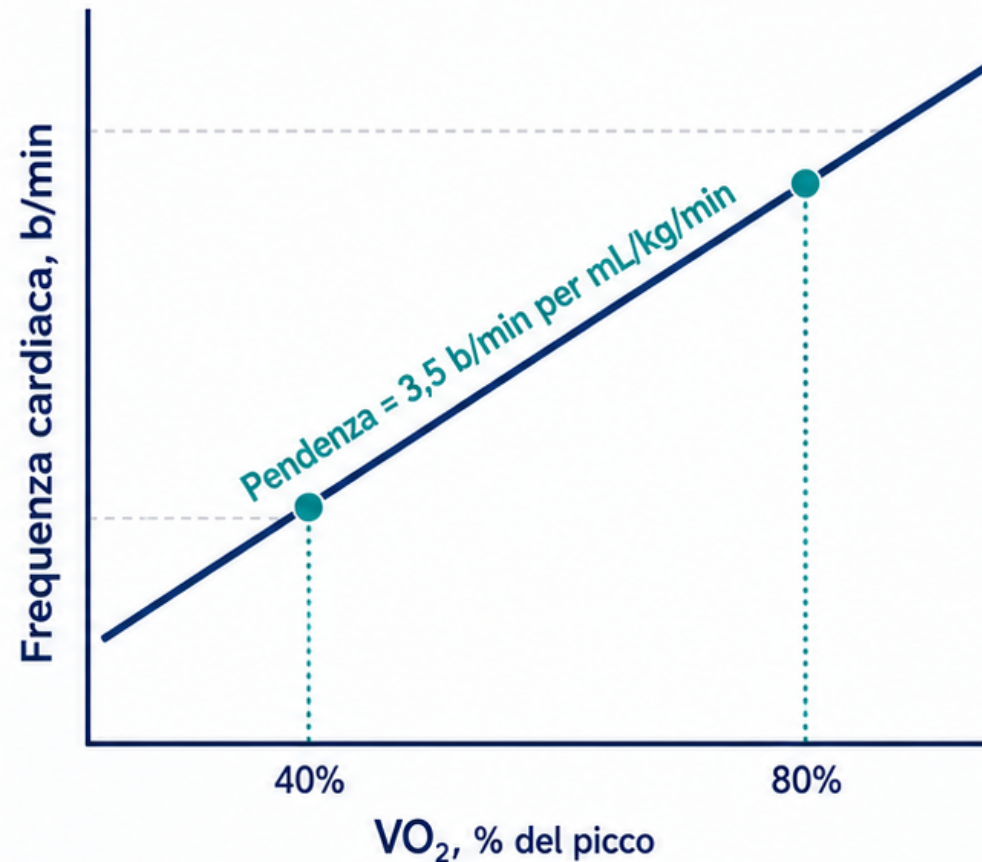
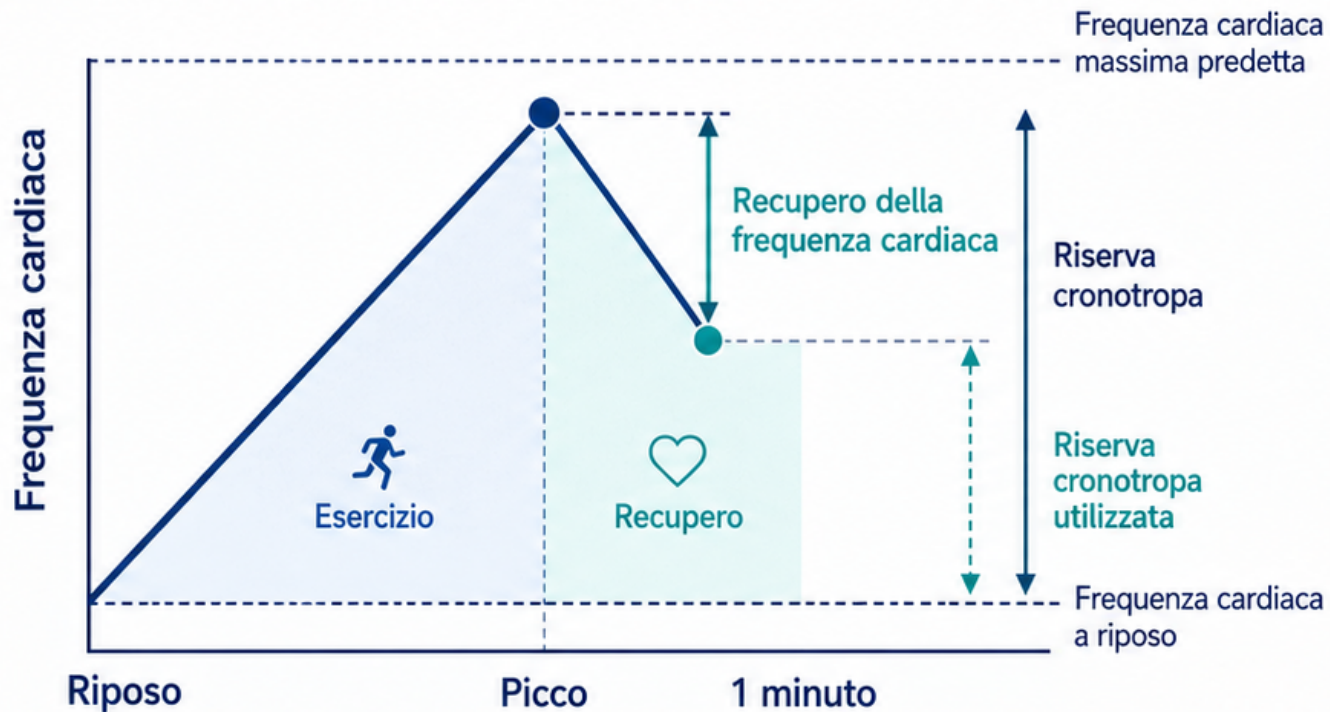
Risposta cardiovascolare: frequenza cardiaca



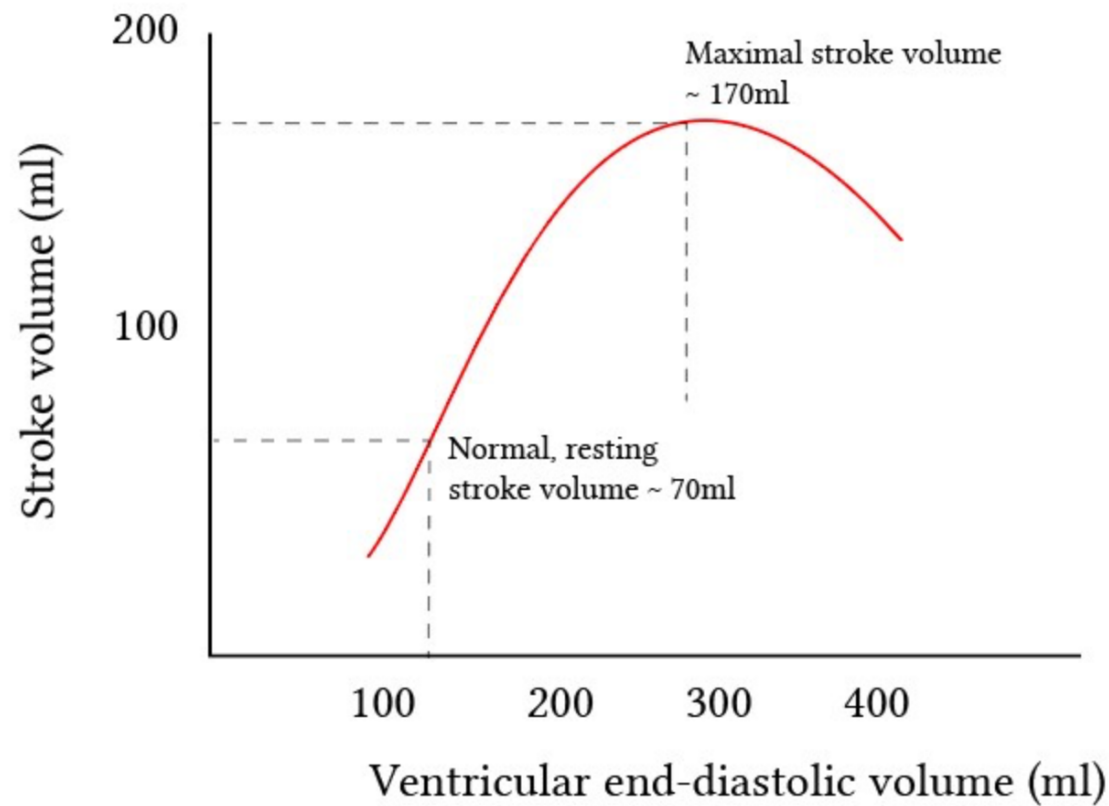
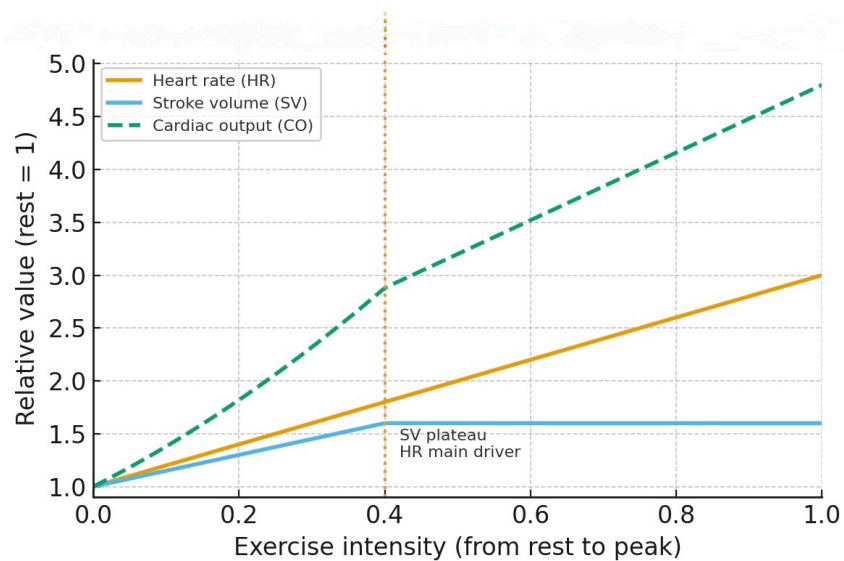
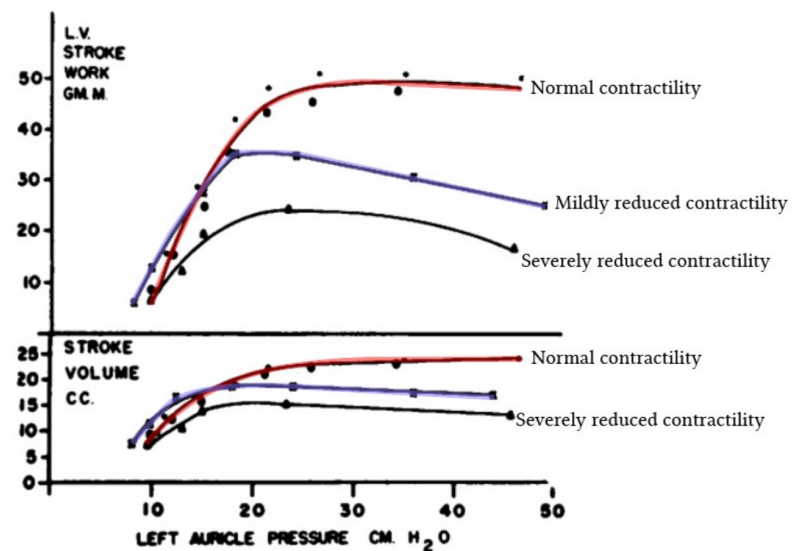
Ritiro vagale /
attivazione simpatica



Riattivazione vagale

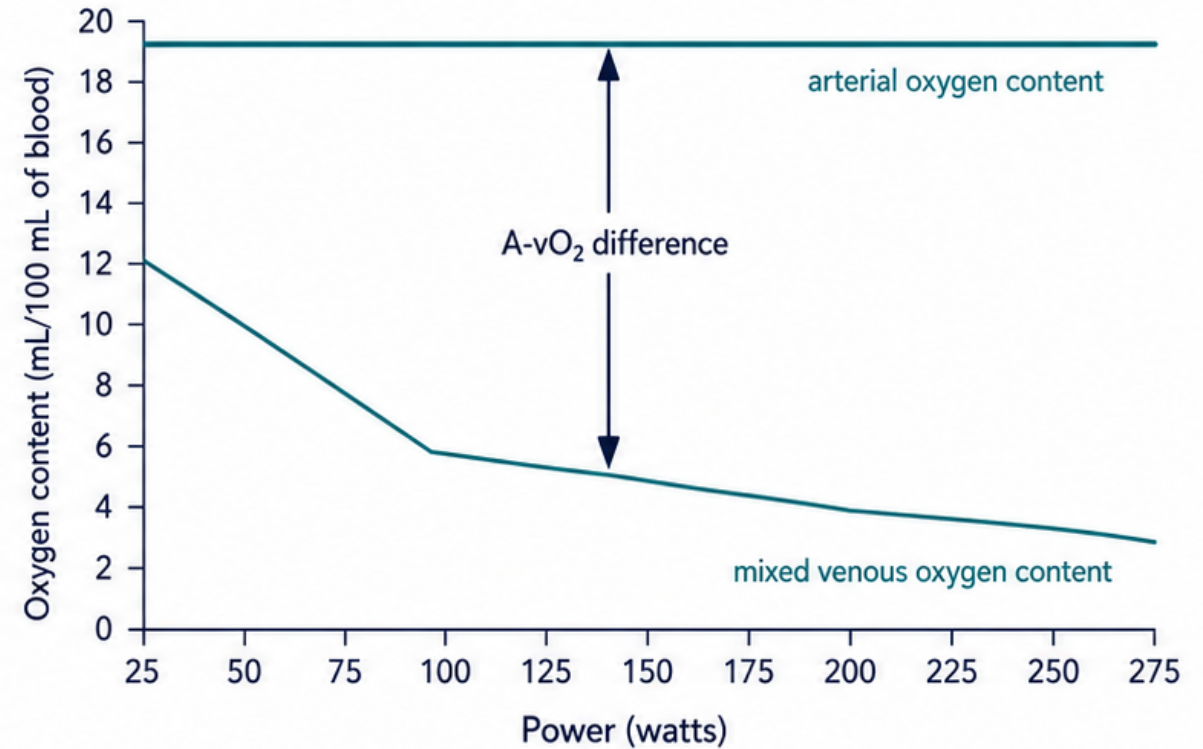
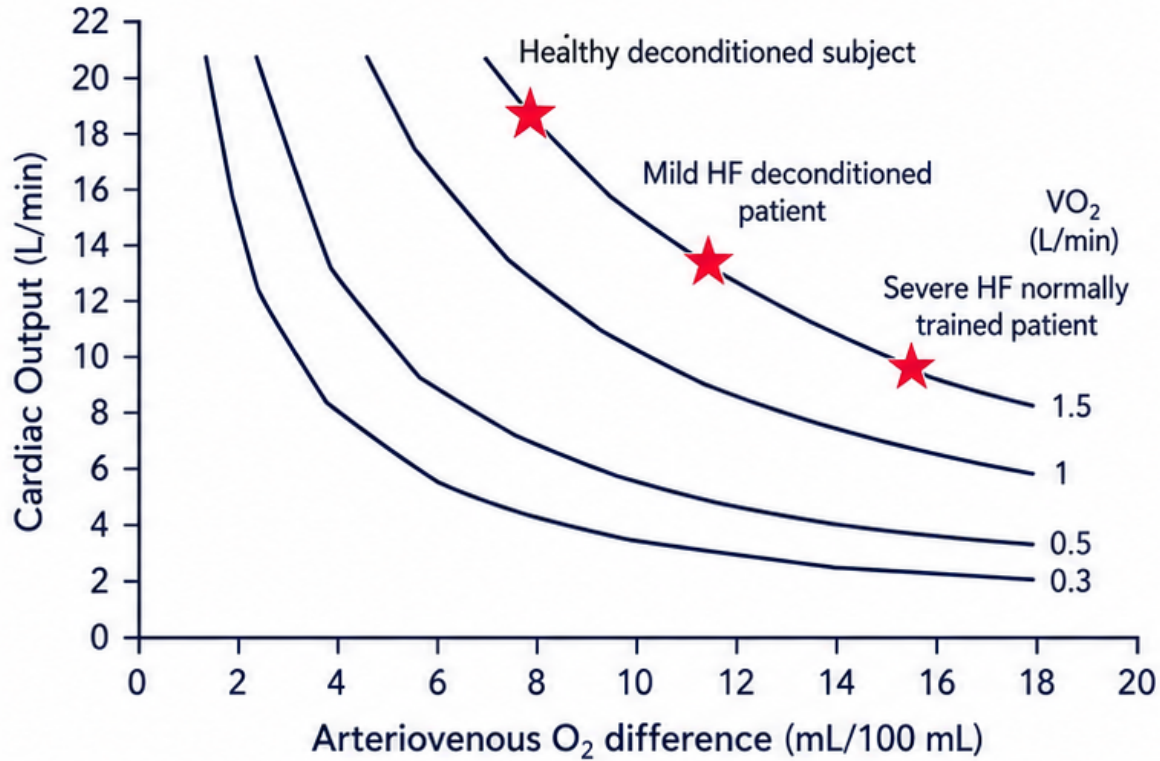


Messaggi chiave: competenza cronotropa, recupero della FC e relazione FC- VO_2 sono elementi centrali dell'interpretazione CPET.



A-vO₂ Difference

Peripheral oxygen extraction during exercise



Key message

At rest, the A-vO₂ difference is approximately 4–5 mL O₂ per 100 mL of blood; near maximal work, it rises to about 15–16 mL/100 mL.

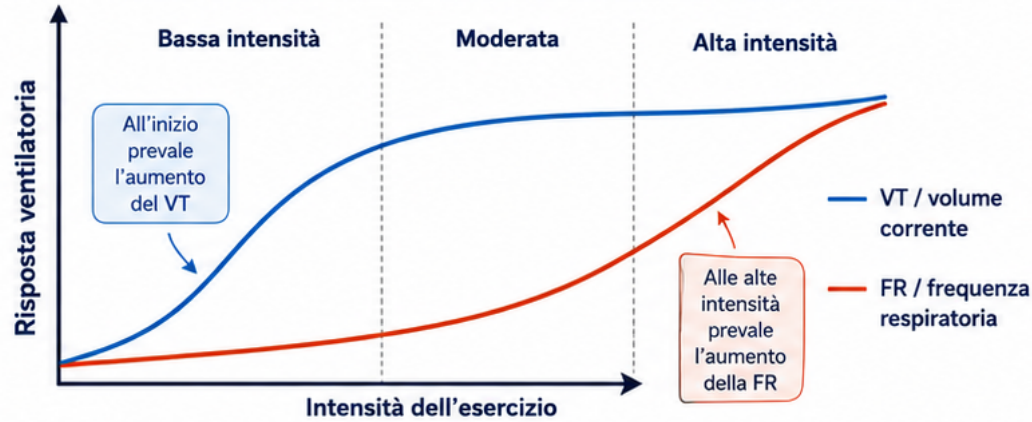


Ventilazione durante esercizio

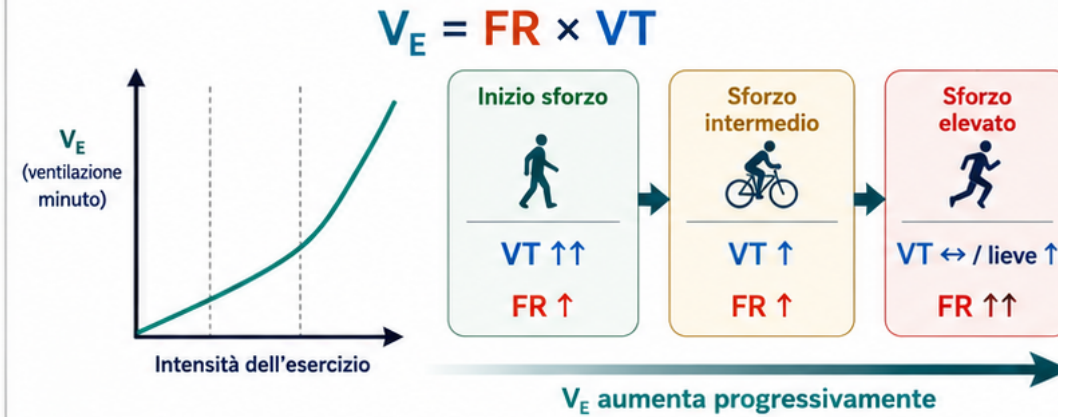
Relazione tra frequenza respiratoria (FR) e volume corrente (VT)



1. ANDAMENTO DI VT E FR CON L'INTENSITÀ DELL'ESERCIZIO



2. VENTILAZIONE MINUTO: RELAZIONE TRA FR E VT

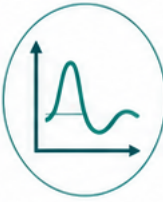


3.1 FISIOLOGIA



- La ventilazione minuto aumenta per soddisfare la **richiesta metabolica**.
- Nelle fasi iniziali l'incremento dipende soprattutto dal **volume corrente**.

3.2 PATTERN VENTILATORIO



- Con l'aumentare dell'intensità, il VT tende a raggiungere un **plateau**.
- Oltre una certa soglia, l'ulteriore incremento della V_E è guidato principalmente dalla **FR**.

3.3 INTERPRETAZIONE CLINICA



- Tachipnea con VT ridotto suggerisce pattern superficiale e **inefficiente**.
- Un VT che non si espande adeguatamente può indicare **limitazione ventilatoria o meccanica**.



MESSAGGIO CHIAVE

Durante l'esercizio, la V_E aumenta prima attraverso l'espansione del volume corrente e successivamente soprattutto tramite l'aumento della frequenza respiratoria; un pattern rapido e superficiale è spesso segno di inefficienza ventilatoria.





Breathing Reserve (BR)

Indicatore di limitazione ventilatoria nel CPET

1. DEFINIZIONE E CALCOLO



La breathing reserve esprime quanta capacità ventilatoria massimale rimane disponibile al picco dell'esercizio.

- $MVV \approx FEV_1 \times 35-40$

$$\bullet \text{ BR (\%)} = \frac{MVV - VE_{\text{peak}}}{MVV} \times 100$$

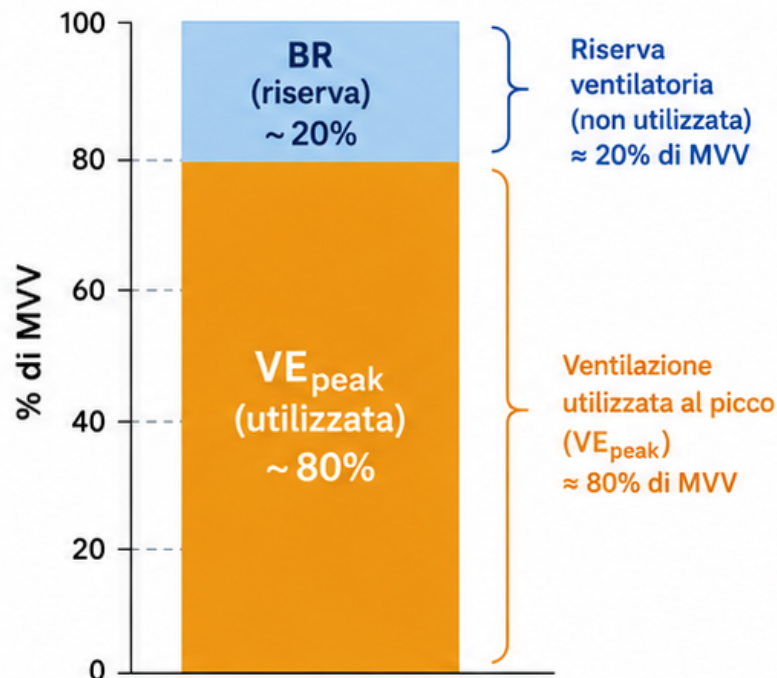
- In alternativa: $\frac{VE_{\text{peak}}}{MVV}$
(% di capacità ventilatoria utilizzata)



VE_{peak} : ventilazione minuto al picco dell'esercizio
MVV: ventilazione volontaria massima

2. CAPACITÀ VENTILATORIA

Esempio tipico: $VE_{\text{peak}} \approx 80\%$ di MVV



Al picco: una BR preservata suggerisce assenza di limitazione ventilatoria significativa.

3A. VALORI ORIENTATIVI

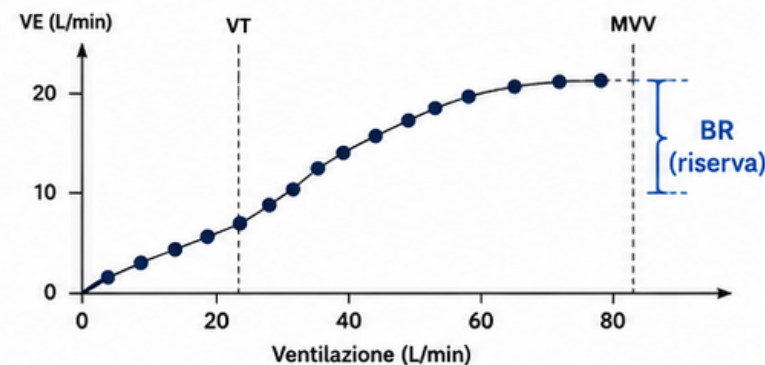


- Soggetto sano / atleta:
 $BR > 15-20\%$ ($VE_{\text{peak}} < 80-85\%$ di MVV)
- BR molto ridotta ($< 10-15\%$):
sospetto di limitazione ventilatoria

3B. INTERPRETAZIONE CLINICA



- BR preservata: limitazione ventilatoria improbabile
- BR ridotta: possibile limitazione ventilatoria
- Possibili cause: BPCO, patologia restrittiva, malattie neuromuscolari



MESSAGGIO CHIAVE: la breathing reserve quantifica quanto margine ventilatorio residuo rimane al picco dello sforzo; valori bassi orientano verso una limitazione ventilatoria.

La valuta dell'energia: la sintesi di ATP

Come aumenta la richiesta energetica con l'intensità dell'esercizio



All'aumentare dell'intensità dell'esercizio, il corpo deve **sintetizzare ATP** — l'energia necessaria per la contrazione muscolare — **sempre più rapidamente.**



RICHIESTA DI SINTESI DI ATP
CRESCe CON L'INTENSITÀ DELL'ESERCIZIO



Quando la richiesta energetica diventa più rapida, l'organismo mobilita **substrati energetici diversi** e recluta **differenti fibre muscolari.**



MESSAGGIO CHIAVE: la richiesta di ATP cresce progressivamente con l'intensità dell'esercizio e determina il passaggio verso sistemi energetici più rapidi.

RER e substrati energetici

Dal quoziente respiratorio al crossover metabolico

1. Che cos'è il RER?

$$\text{RER} = \frac{\text{VCO}_2}{\text{VO}_2}$$

rapporto tra anidride carbonica prodotta e ossigeno consumato



Carboidrati

$6 \text{ O}_2 \rightarrow 6 \text{ CO}_2$ | RER = 1,0



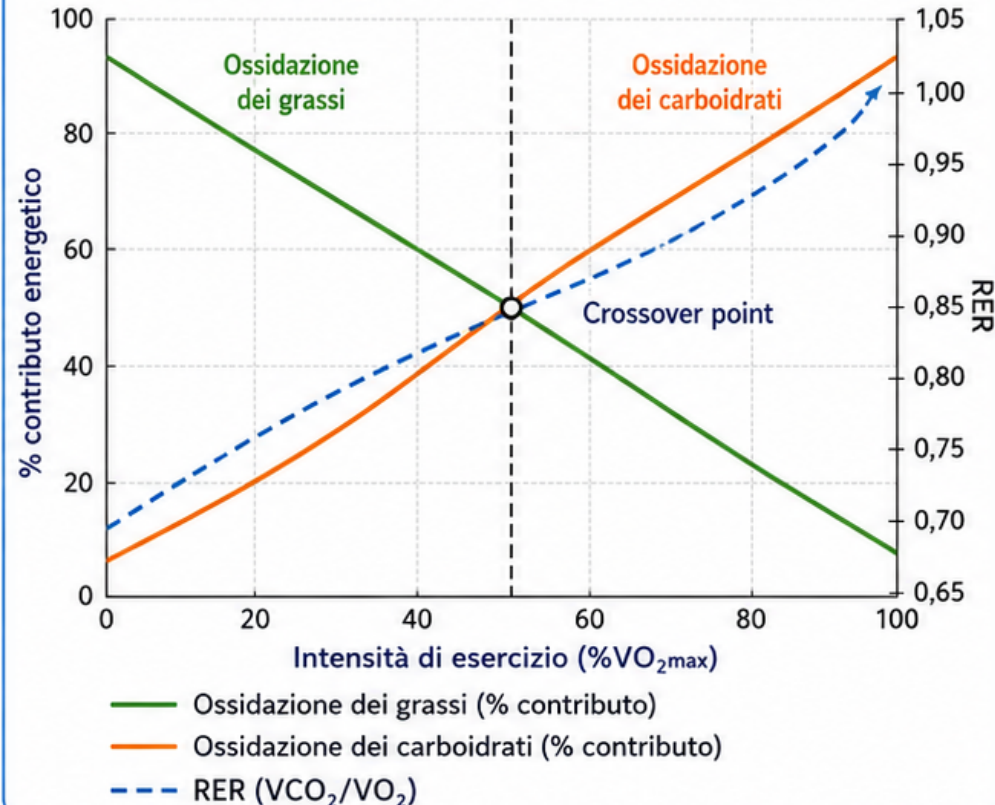
Lipidi

$23 \text{ O}_2 \rightarrow 16 \text{ CO}_2$ | RER $\approx$ 0,7



Il RER aumenta quando cresce il contributo dei carboidrati.

2. Il crossover concept



3. Collegamento con il modello a tre zone



ZONA 1

RER $\sim$ 0,70–0,80
prevalgono i grassi



ZONA 2

RER $\sim$ 0,85
mix grassi + carboidrati /
crossover



ZONA 3

RER $\sim$ 0,90–1,00
prevalgono i carboidrati

RER (VCO ₂ /VO ₂)	% GRASSI	% CARBOIDRATI
0,70	100%	0%
0,85	50%	50%
0,90	33%	67%
1,00	0%	100%



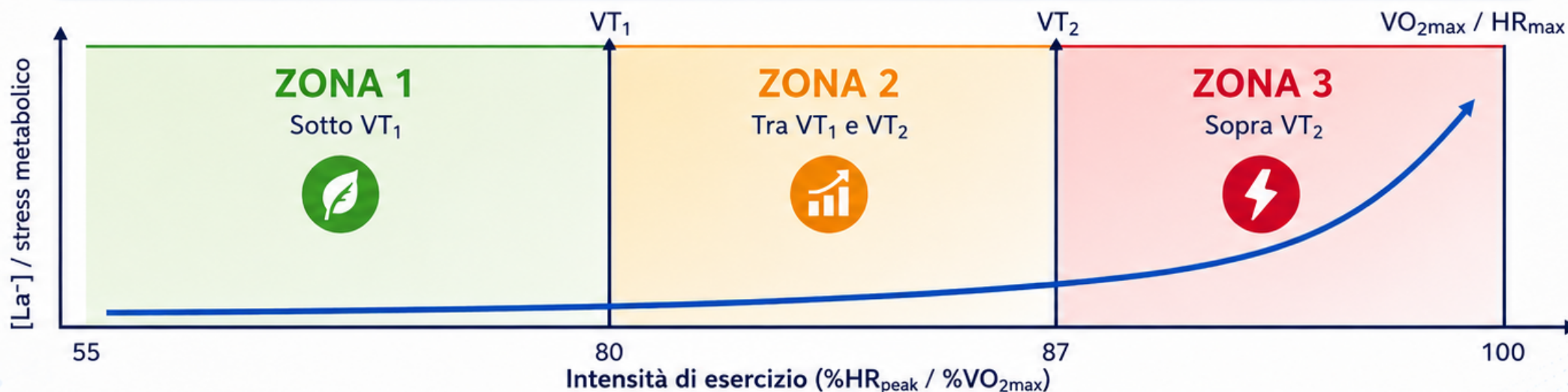
MESSAGGIO CHIAVE: con l'aumento dell'intensità il RER cresce e il substrato prevalente si sposta progressivamente dai grassi ai carboidrati; questo aiuta a interpretare il CPET e a collegare il metabolismo al modello a tre zone.

Il modello a tre zone

Dalla richiesta di ATP ai substrati energetici e alla prescrizione dell'intensità



Quando cresce la richiesta di ATP, cambiano progressivamente intensità, substrati energetici e risposta ventilatoria.



ZONA 1 – BASSA INTENSITÀ

Sotto VT_1

Substrato prevalente: **GRASSI**

- prevale l'ossidazione dei grassi
- metabolismo aerobico
- lattato stabile
- lavoro sostenibile



ZONA 2 – INTENSITÀ MODERATA-SEVERA

Tra VT_1 e VT_2

Substrato misto: **GRASSI + CARBOIDRATI**

- mix di grassi e carboidrati
- crescente utilizzo di glicogeno/glucosio
- transizione fisiologica
- ventilazione e lattato aumentano progressivamente



ZONA 3 – ALTA INTENSITÀ

Sopra VT_2

Substrato prevalente: **CARBOIDRATI**

- prevalgono i carboidrati
- glicolisi rapida
- maggiore contributo anaerobico
- rapida fatica / tempo di tolleranza limitato



MESSAGGIO CHIAVE: VT_1 e VT_2 definiscono 3 domini fisiologici; passando da Zona 1 a Zona 3 aumenta la richiesta di ATP e si sposta il substrato prevalente dai grassi ai carboidrati.

Modello a 3 zone di intensità: Zona 1

Marcia di crociera – dominio aerobico moderato ($\leq VT1$)



Biochimica

Prevale il metabolismo aerobico, con ampia ossidazione di grassi e carboidrati. Il piruvato entra prevalentemente nei mitocondri.



Lattato

La lattatemia resta bassa e stabile: produzione e rimozione sono in equilibrio.



Ventilazione

La ventilazione aumenta in modo proporzionato alla richiesta metabolica, senza brusche impennate.



Sostenibilità

Intensità altamente sostenibile, tipica del lavoro di base e delle durate prolungate.



Messaggio chiave: la Zona 1 rappresenta il dominio aerobico di base, caratterizzato da equilibrio metabolico, ventilazione efficiente e alta sostenibilità dello sforzo.



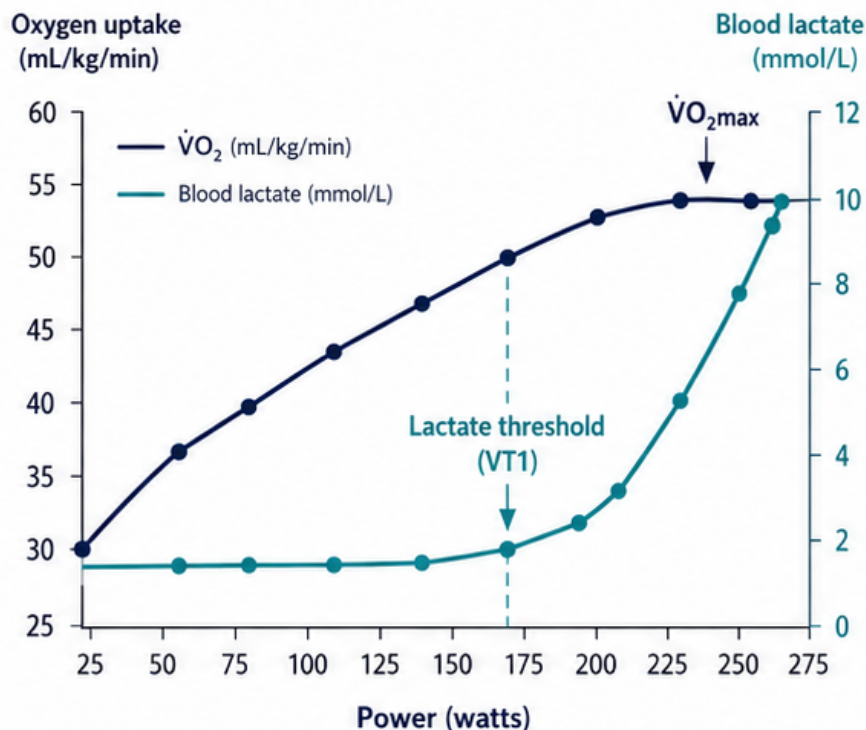
Il percorso della resistenza
Costante, efficiente, sostenibile.



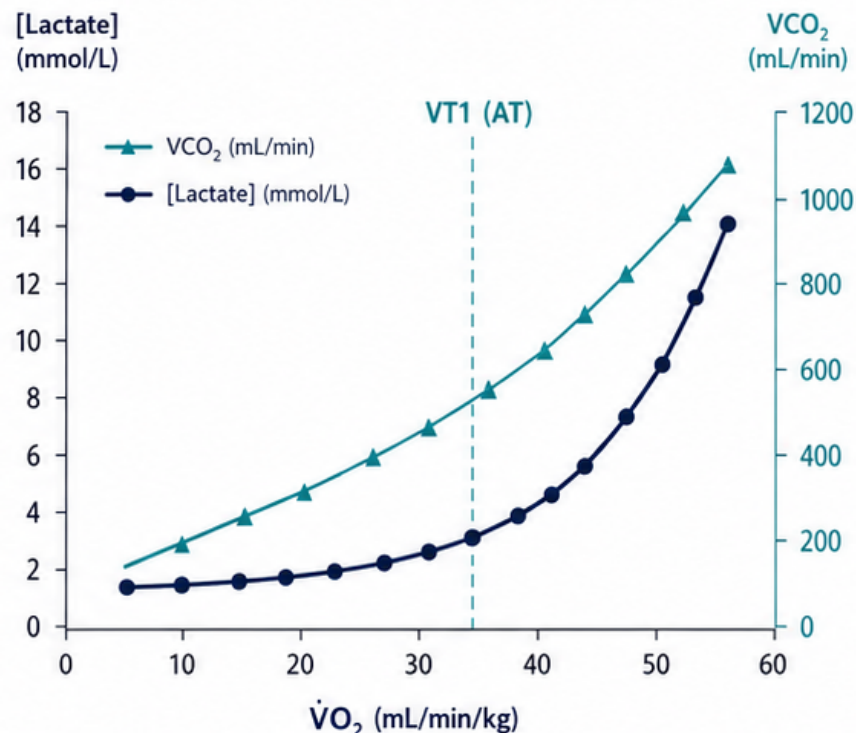
VT1: The First Ventilatory Threshold

From aerobic steady state to the first rise in lactate and ventilatory drive

1. Progression with increasing workload



2. Metabolic and ventilatory relationships



DEFINITION

VT1 is the exercise intensity where aerobic metabolism is no longer sufficient on its own and anaerobic contribution begins to rise.



METABOLIC SIGNAL

A systematic rise in blood lactate and hydrogen ion (H^+) buffering appears.



VENTILATORY RESPONSE

Ventilatory drive increases as extra CO_2 is generated from buffering, resulting in a rise in $\dot{V}_E$.



CLINICAL MEANING

VT1 approximates the highest sustainable work rate for prolonged exercise without rapid fatigue or marked dyspnea.



KEY MESSAGE

VT1 identifies the transition from steady aerobic exercise to the first detectable metabolic and ventilatory compensation.



IL DOMINIO "HEAVY" (TRA VT1 E VT2)



BIOCHIMICA

Cresce prepotentemente la quota di **carboidrati** e da **glicolisi**.



TUBO DI SCARICO

Il lattato aumenta, ma il **Lactate Shuttle** funziona: il corpo riesce ancora a compensarlo e riutilizzarlo. Il sistema tampone lavora attivamente per gestire la crescente quota di ioni **H⁺**.



RESPIRO

La ventilazione aumenta sensibilmente per gestire gli **H⁺** e la conseguente produzione di **CO₂**, ma l'atleta allenato può mantenere a lungo lo **Steady State**.

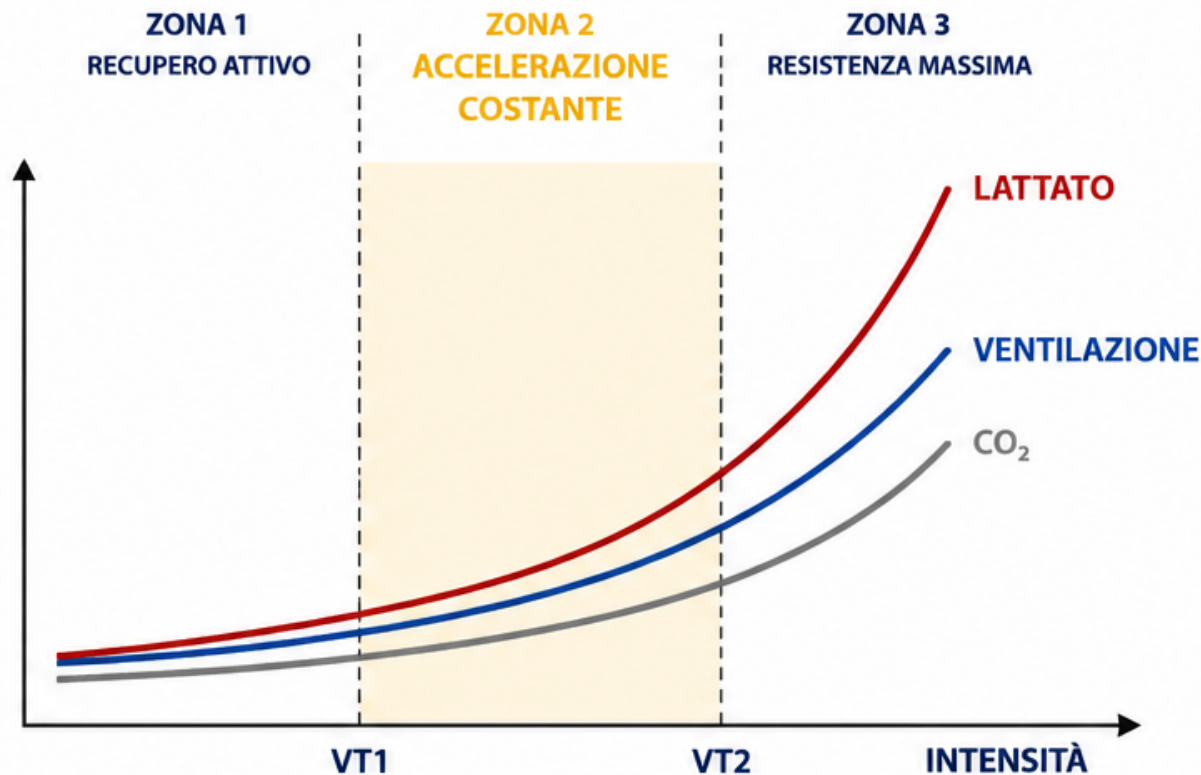


AUTONOMIA

Semi-sostenibile (da 40 min a 2 ore).



ALLENARE LA ZONA 2 = MIGLIORARE LA CAPACITÀ DI SOSTENERE L'**ACCELERAZIONE COSTANTE** NEL TEMPO



MESSAGGIO CHIAVE

La Zona 2 rappresenta l'intensità dello **Steady State**: l'organismo lavora **al limite dell'equilibrio**, con tamponamento efficace e clearance attiva del lattato.

VT2: la seconda soglia ventilatoria

Dal dominio heavy al dominio severe: quando il compenso ventilatorio diventa marcato



Definizione

VT2 identifica il punto in cui la ventilazione aumenta in modo sproporzionato rispetto al VO_2 per compensare l'acidosi metabolica legata all'accumulo di lattato.



Come si riconosce al CPET

- ulteriore aumento di VE/VO_2 e comparsa di incremento di VE/VCO_2
- impennata della relazione VCO_2 vs VO_2
- riduzione del PETCO_2 dopo il suo picco



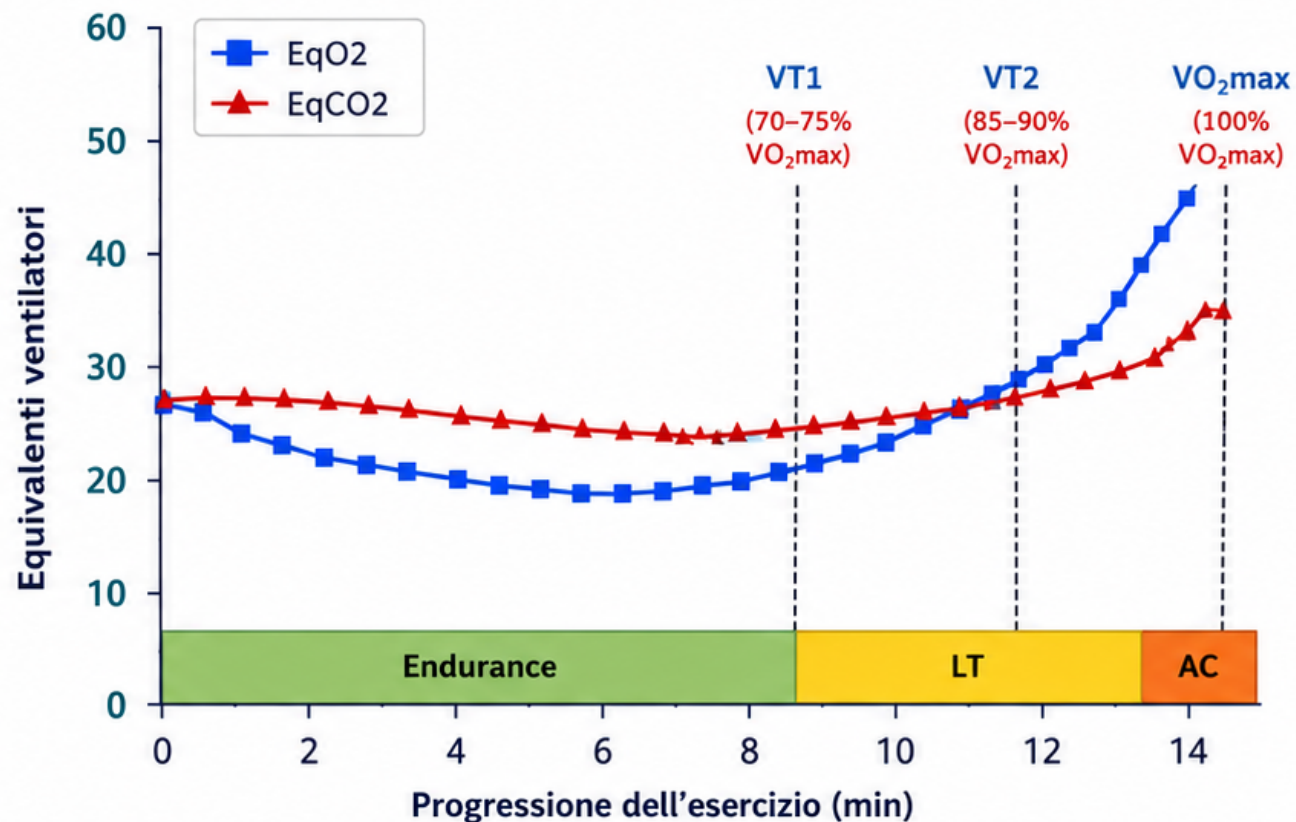
Significato fisiologico

Segna la transizione dal dominio *heavy* al dominio *severe*: cresce la dipendenza dal metabolismo anaerobico e la sostenibilità dello sforzo si riduce nettamente.



Messaggio chiave

VT2 rappresenta il punto oltre il quale il drive ventilatorio cresce marcatamente per compensare l'acidosi: da qui in poi la tolleranza allo sforzo diventa rapidamente limitata.



Modello a 3 zone di intensità: Zona 3

Il fuorigiri – dominio severo / massimale ($\geq VT2$, verso il VO_{2max})



1. Biochimica

La glicolisi diventa predominante. Una quota crescente di piruvato viene convertita in lattato; la fosfocreatina contribuisce nei transitori e negli scatti ad alta intensità.



2. Lattato e buffering

L'accumulo di H^+ attiva i sistemi tampone, con maggiore produzione di CO_2 e progressiva instabilità metabolica.



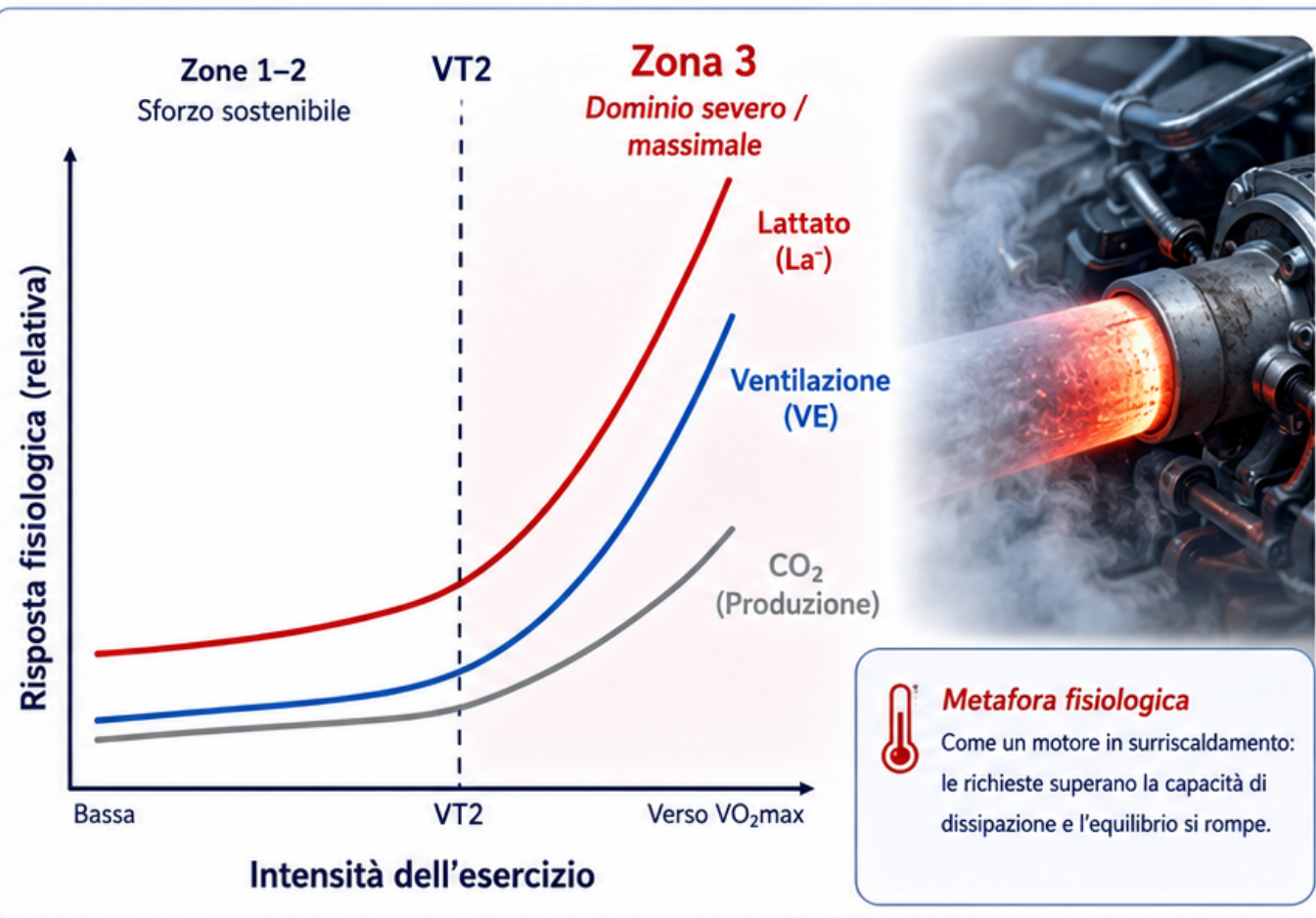
3. Ventilazione

La ventilazione aumenta in modo marcato per compensare l'acidosi metabolica; oltre $VT2$ la sostenibilità dello sforzo crolla rapidamente.



4. Fisiologia / sostenibilità

Non è possibile mantenere un vero *steady state*. La fatica cresce rapidamente fino all'esaurimento muscolare, con durata tipicamente breve.



Metafora fisiologica

Come un motore in surriscaldamento: le richieste superano la capacità di dissipazione e l'equilibrio si rompe.



Messaggio chiave

La Zona 3 rappresenta il dominio della prestazione non sostenibile: **lattato, richiesta ventilatoria e fatica** aumentano rapidamente, rendendo possibile solo uno sforzo di breve durata verso il VO_{2max} .



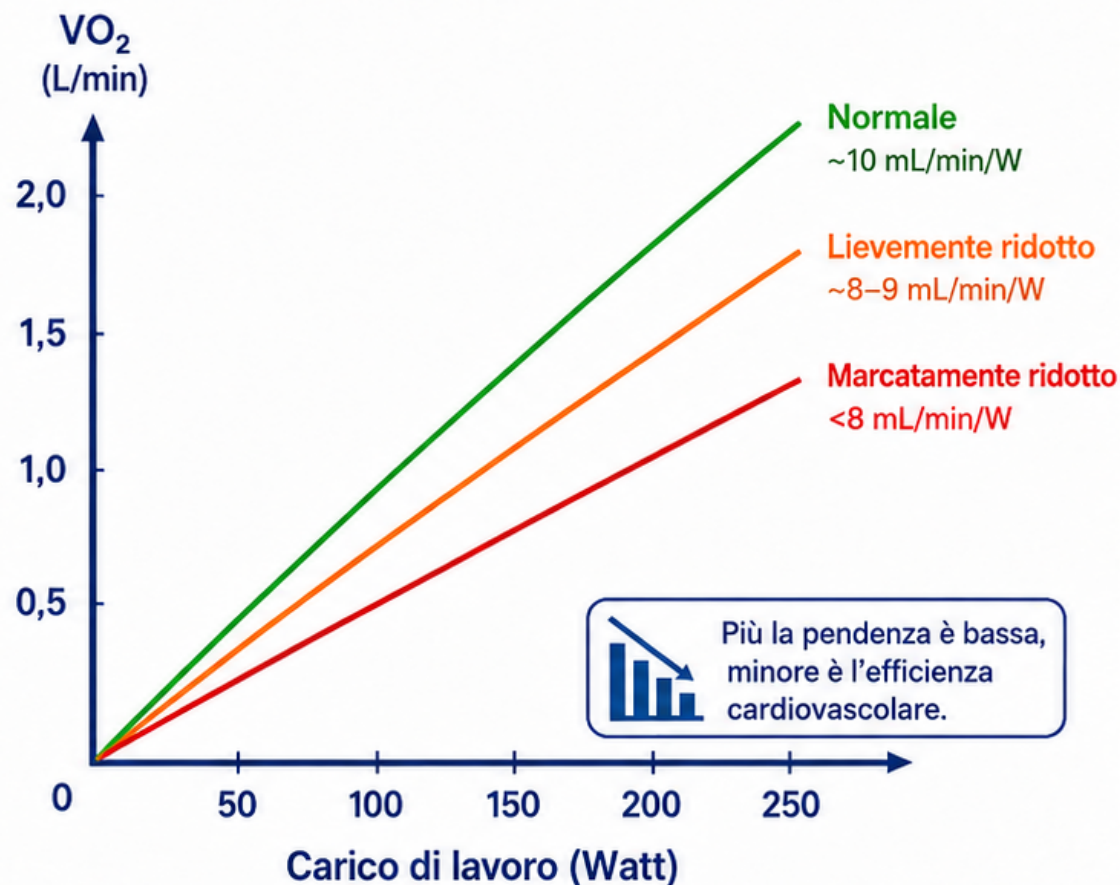
VO₂/Watt slope

Efficienza aerobica e significato clinico nel CPET



Che cos'è?

- rapporto tra incremento del VO₂ e incremento del carico di lavoro
- indice di efficienza aerobica e della risposta integrata cardio-circolatoria
- valore normale ≈ 10 mL/min/W (circa 8,5–11)
- pendenza ridotta = minore incremento del VO₂ per ogni Watt



Interpretazione clinica

- **normale**: risposta aerobica conservata
- **ridotto**: suggerisce limitazione circolatoria o muscolare
- utile nell'interpretazione della capacità funzionale
- integra picco di VO₂, O₂ pulse e soglie ventilatorie



Cause di pendenza ridotta

- ♥ scompenso cardiaco / bassa portata
- ♥ ischemia o cardiopatia strutturale
- ♿ decondizionamento severo
- 🌿 disfunzione periferico-muscolare



Messaggio chiave: il VO₂/Watt slope descrive quanto efficacemente il consumo di ossigeno aumenta con il lavoro; una pendenza ridotta suggerisce inefficienza aerobica e possibile limitazione cardiovascolare.



Polso di ossigeno (O_2 pulse)

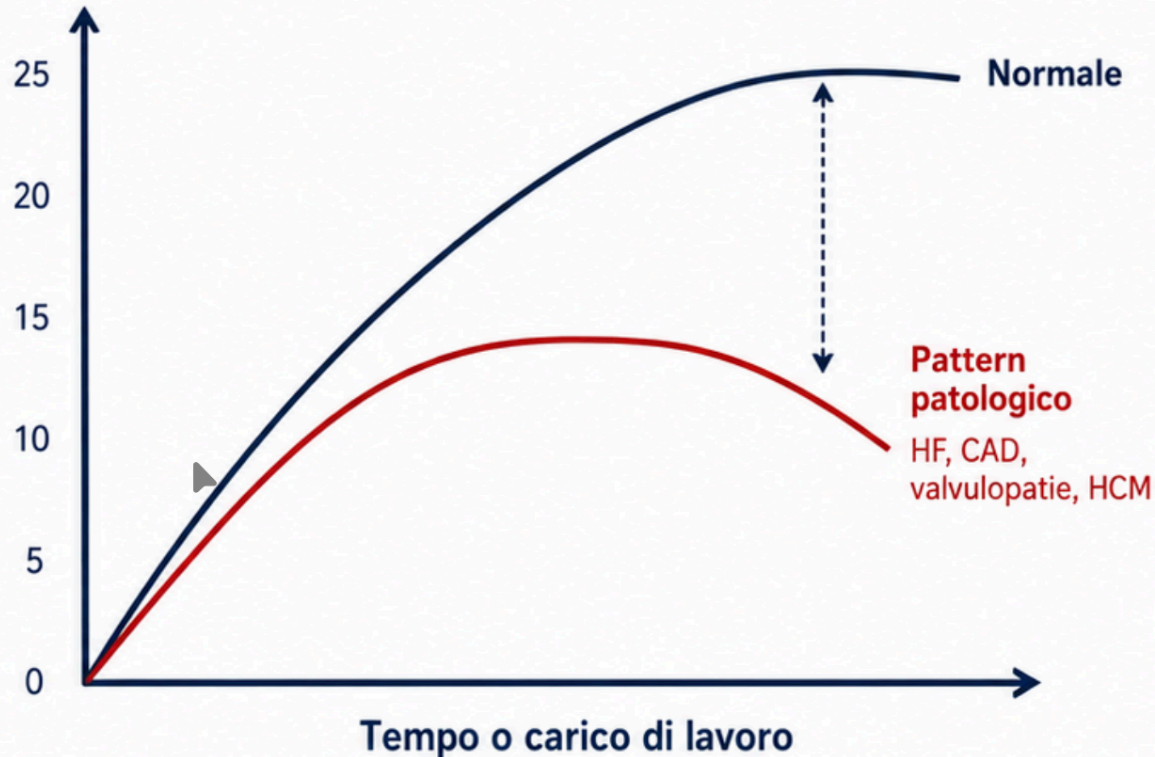
Indicatore indiretto di gittata sistolica e risposta cardiovascolare nel CPET



Che cos'è?

- VO_2/HR = consumo di O_2 / frequenza cardiaca
- surrogato non invasivo della **gittata sistolica**
- riflette anche l'**estrazione periferica di O_2**
- si interpreta insieme a **ECG, VO_2 , FC e carico**

VO_2/HR
(mL/battito)



Interpretazione clinica

- incremento **progressivo**: risposta cardiovascolare conservata
- **plateau precoce o caduta**: possibile limitazione di stroke volume / ischemia
- utile per identificare **inefficienza cardiovascolare**
- **non va** interpretato in isolamento



Cause di pattern anomalo

- scompenso cardiaco
- cardiopatia ischemica
- valvulopatie
- cardiomiopatia ipertrofica
- aritmie / incompetenza cronotropa



Messaggio chiave: il polso di ossigeno aiuta a riconoscere una ridotta riserva cardiovascolare; un plateau precoce o una caduta durante sforzo suggeriscono una risposta inotropa/stroke volume inadeguata o ischemia.

VE/VCO₂: efficienza ventilatoria e valore clinico

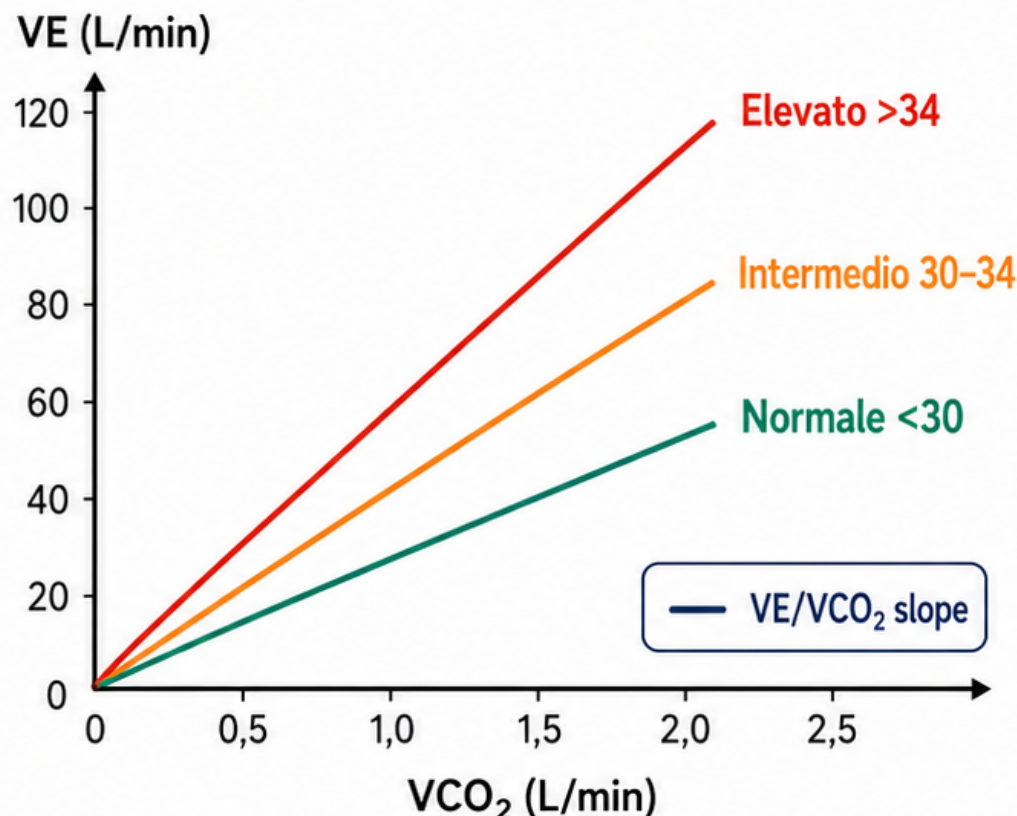
Come interpretare la pendenza ventilatoria nel CPET



Che cos'è?

VE/VCO₂ slope =
relazione tra ventilazione
minuto (VE) e produzione
di CO₂ (VCO₂)

- ✓ misura l'efficienza ventilatoria
- ✓ più la pendenza è alta, peggiore è l'efficienza
- ✓ riflette ventilazione, perfusione e controllo ventilatorio



Interpretazione clinica

- **<30**: efficienza ventilatoria conservata
- **30-34**: area borderline
- **>34**: inefficienza ventilatoria / rischio aumentato
- valore prognostico particolarmente rilevante nello scompenso cardiaco



Cause di VE/VCO₂ elevato

- mismatch ventilazione/perfusione
- ipoperfusione polmonare
- iperattivazione chemocettoriale
- aumento spazio morto / congestione

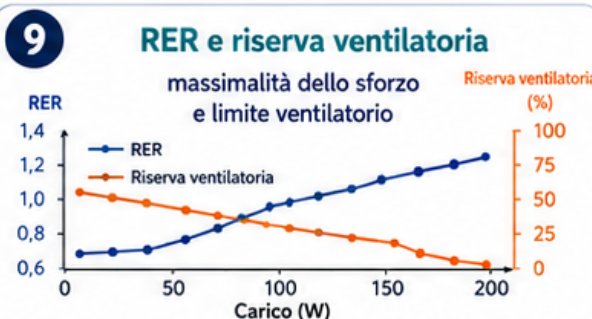
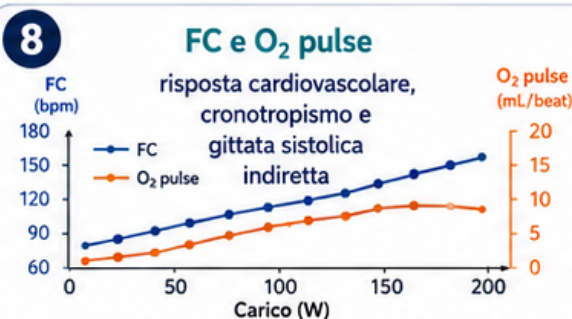
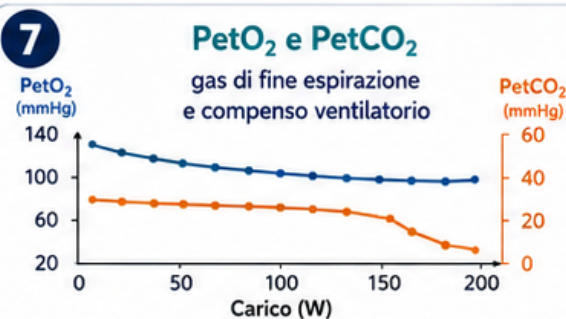
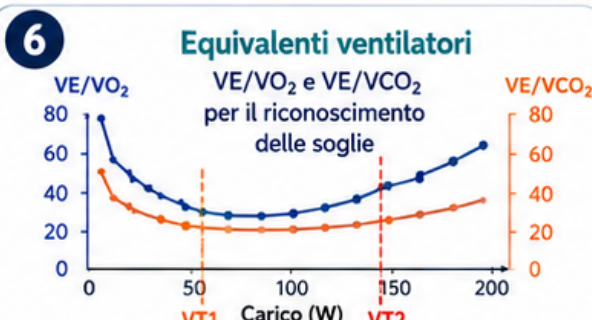
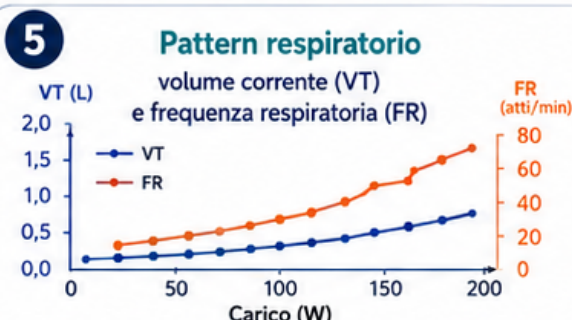
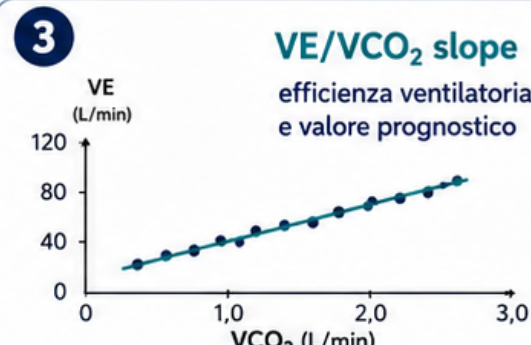
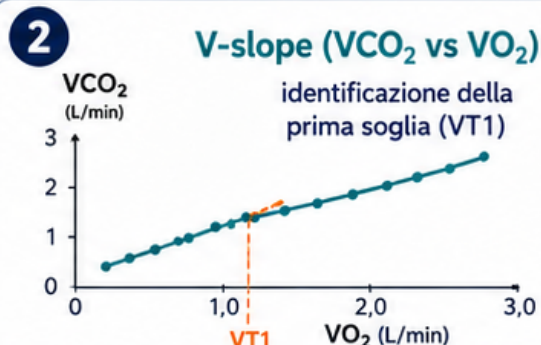
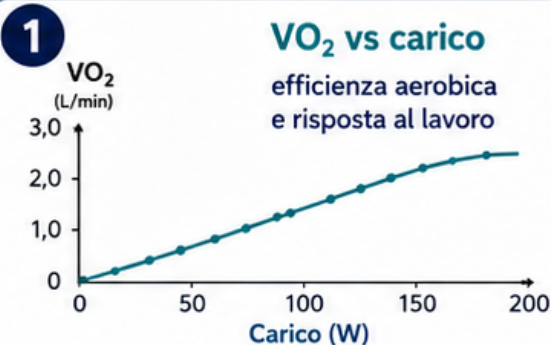


Messaggio chiave: il VE/VCO₂ slope è uno dei marker più robusti del CPET; un valore elevato segnala inefficienza ventilatoria e peggiore prognosi.



I 9 grafici di Wasserman

Come leggere il CPET in modo integrato



Cosa ci dicono?



identificano VT1 e VT2



distinguono limite ventilatorio, cardiovascolare e periferico



quantificano efficienza ventilatoria e risposta emodinamica



guidano diagnosi, prognosi e prescrizione dell'esercizio



Messaggio chiave: i 9 grafici vanno interpretati insieme; il valore del CPET nasce dall'integrazione tra metabolismo, ventilazione e risposta cardiovascolare.



CPET interpretation: a stepwise algorithm

A structured approach to identify the dominant mechanism of exercise limitation



Step 1 — Is functional capacity reduced?

Assess peak VO_2 , % predicted VO_2 , VT_1/VT_2 , and clinical context.



No



No relevant functional limitation identified

Yes

Step 2 — Identify the predominant physiological inefficiency



Ventilatory inefficiency

- $\uparrow$ VE/VCO_2 slope
- abnormal ventilatory reserve or gas exchange
- suggests pulmonary/ventilatory limitation



Cardiovascular inefficiency

- $\downarrow$ O_2 pulse / impaired HR or BP response
- circulatory limitation
- suggests cardiovascular disease



Peripheral-metabolic inefficiency

- early lactate accumulation / reduced work efficiency
- preserved central response with reduced exercise tolerance
- suggests non-cardiopulmonary causes



cardiovascular disease



lung disease



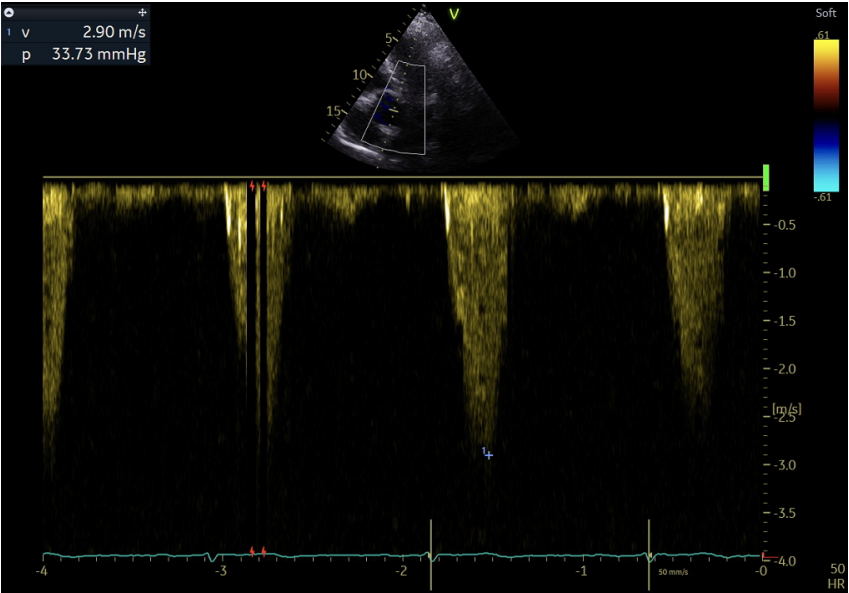
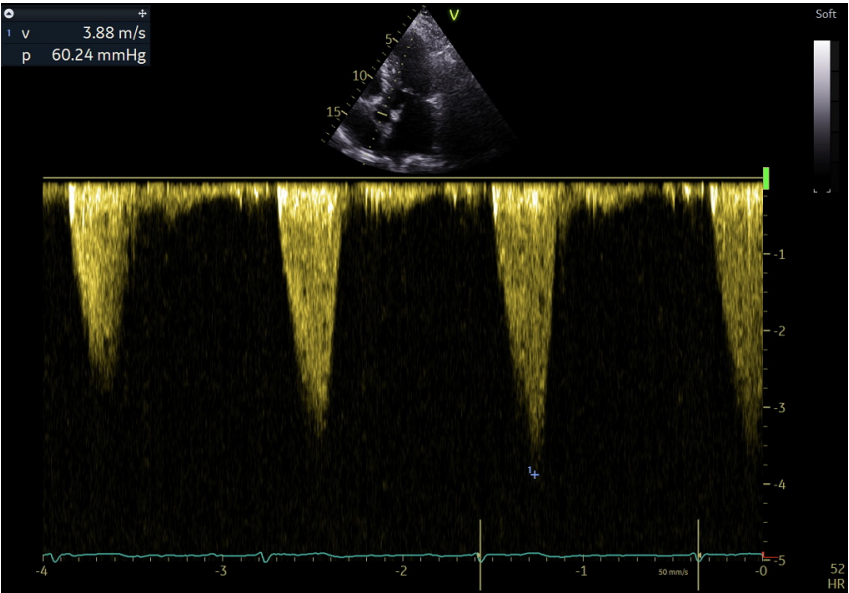
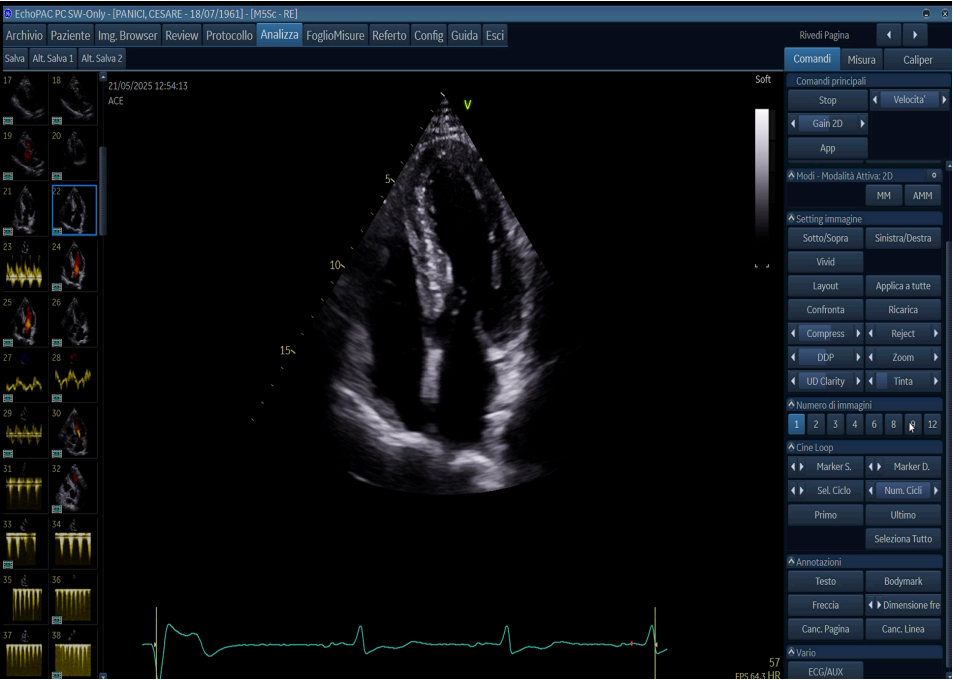
non-cardiac /
non-pulmonary disease

Caso clinico: HCM ostruttiva nell'atleta

Dal reperto ECG alla valutazione funzionale integrata

- A 28-year-old competitive footballer, asymptomatic, was flagged at the annual pre-participation exam for an abnormal ECG (sinus bradycardia, high voltages, lateral T-wave inversion, small lateral Q waves).
- Transthoracic echo showed asymmetric septal hypertrophy (IVSd 18 mm), systolic anterior motion with mild MR, and dynamic LVOT obstruction: resting gradient 25–30 mmHg, Valsalva 60–70 mmHg; LVEF 65%, LAVi ~30mL/m², E/e' 8.

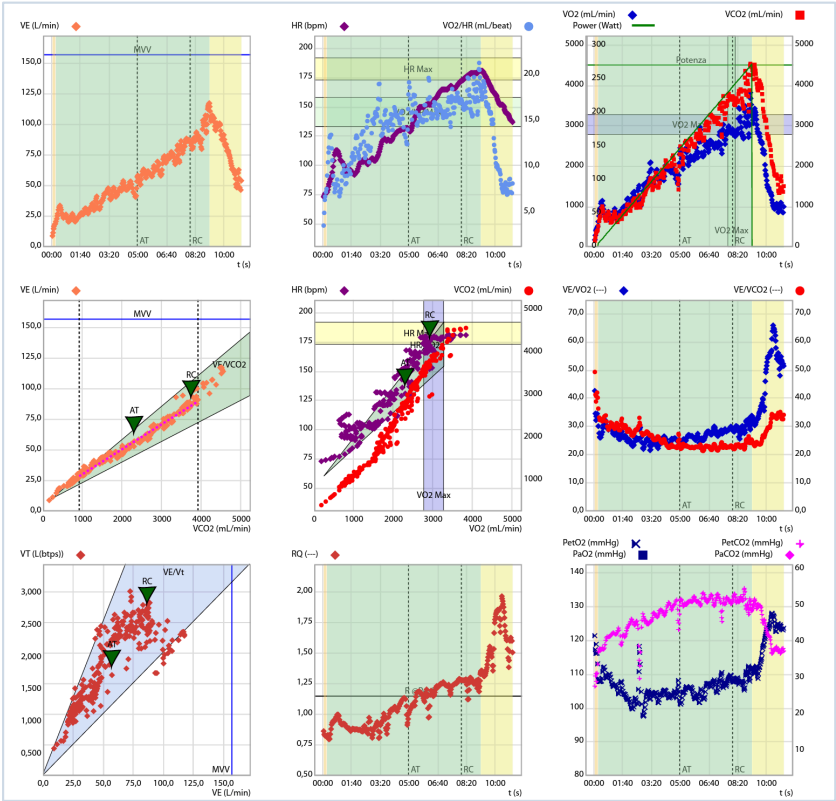




Nome	XXXXXXXXXXXX	ID1	Genere	Età	Peso (kg)	Altezza (cm)			
		--	Maschio	28	76,00	187,0			
D.N.	XXXXXXXXXX	Set	GLI (Spirometria), Wasserman extended (Test da sforzo (Clinico))						
	XXXXXXXXXX								
CPET Breath by Breath						@ 13:08			
Informazioni test									
Tempo del test:	13:08	Ergometro:	COSMED Bike	Motivo per interruzione del test:	Nessuno				
Durata del test:	11:00	Protocollo:	30 Watt Ramp	Posizione test:	Non definita				
Durata esercizio:	08:54	Sforzo massimale:	Non confermata	Scopo del test:	Nessuno				
Tipologia soggetto:	Clinico	Risposta ECG:	Nessuno						
Tipo di test:	Massimale	Motivo del test:	Nessuno						
Interpretazione:									
Al picco dell'esercizio il rapporto di scambio respiratorio (quoziente respiratorio) è 1,34, la frequenza cardiaca è 94% del predetto.									
Il massimo consumo di ossigeno è 2859 mL/min (87% del valore predetto) che indica una normale capacità di esercizio aerobico									
La Soglia anaerobica è stata identificata a 2297 mL/min e al 70% del VO2max predetto (80% del VO2max misurato), classificata come NORMALE.									
La pendenza (slope) del rapporto VE / VCO2 è 20,4 e il valore VE / VCO2 @ AT è 23,8, che sono entrambi nell'intervallo di normalità. Ciò indica una normale efficienza ventilatoria									
La Riserva Ventilatoria al picco di esercizio è 25,2%, classificata come NORMALE. Ciò indica l'assenza di un limite ventilatorio all'esercizio.									
La riserva di frequenza cardiaca è 11 bpm, classificata come NORMALE.									
La Frequenza cardiaca di recupero dopo 1 minuto è 26 bpm, classificata come NORMALE.									
Il Polso dell'ossigeno al picco dell'esercizio è 15,8 mL/beat, corrispondente a 92% del predetto, classificato come NORMALE.									
La pendenza (slope) del rapporto VO2 / WR è 9,75 mL/min/Watt. Ciò indica una normale efficienza di lavoro aerobico.									
Dott.G.Halas									

Ecocardiogramma: ipertrofia settale asimmetrica (IVSd 18 mm), SAM con lieve insufficienza mitralica e ostruzione dinamica del tratto di efflusso.

Stress-echo: gradiente LVOT fino a circa 85–90 mmHg a 130 bpm; funzione ventricolare e pressioni polmonari conservate.



85–90

LVOT gradient at stress (mmHg)

130

heart rate (bpm)

30

sPAP (mmHg)

28

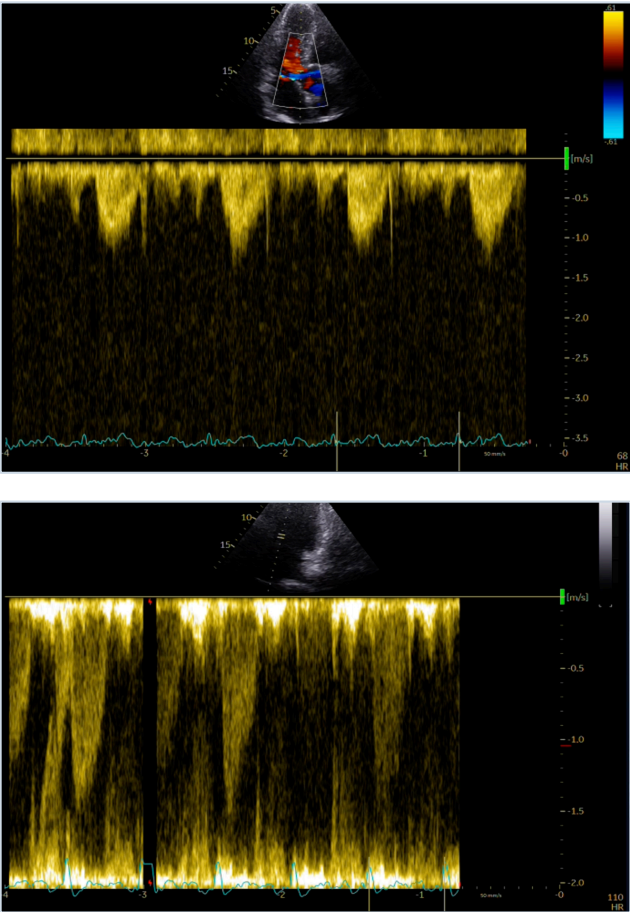
TAPSE (mm)

Drug class	Typical reduction in resting LVOT gradient (mmHg)	Typical reduction in provokable LVOT gradient (Valsalva / exercise) (mmHg)
β -blockers (e.g. metoprolol – TEMPO trial)	≈ -40 to -50 mmHg (e.g. placebo 72 vs metoprolol 25 mmHg at rest in TEMPO)	≈ -30 to -40 mmHg (e.g. peak exercise 62 vs 28 mmHg, post-exercise 115 vs 45 mmHg vs placebo)
Non-DHP Ca-channel blockers (verapamil)	≈ -30 to -35 mmHg (e.g. $63 \pm 34 \rightarrow 29 \pm 34$ mmHg in Rosing et al.)	≈ -20 to -30 mmHg (data limited; acute IV studies show meaningful but variable reductions)
Disopyramide	≈ -35 to -45 mmHg (e.g. pooled data $63 \pm 45 \rightarrow 25 \pm 32$ mmHg; single-centre series up to $\sim 64 \rightarrow 14$ mmHg)	≈ -40 to -55 mmHg in many cohorts for Valsalva / post-exercise gradients (often $>50\%$ reduction in acute studies) n inhibitors** (mavacamten, aficamten)



Disopyramide: emodinamica migliore, CPET peggiore

Esempio di trade-off tra riduzione del gradiente e limitazione cronotropa



Parametro	Baseline	Disopyramide	Δ
pVO ₂	37.6	35.3	-2.3
pVO ₂ %pred	87%	77%	-10%
FC picco	181	150	-31
Work rate	239 W	200 W	-39 W
VE/VCO ₂ slope	20.4	25.0	+4.6

! Lettura fisiologica

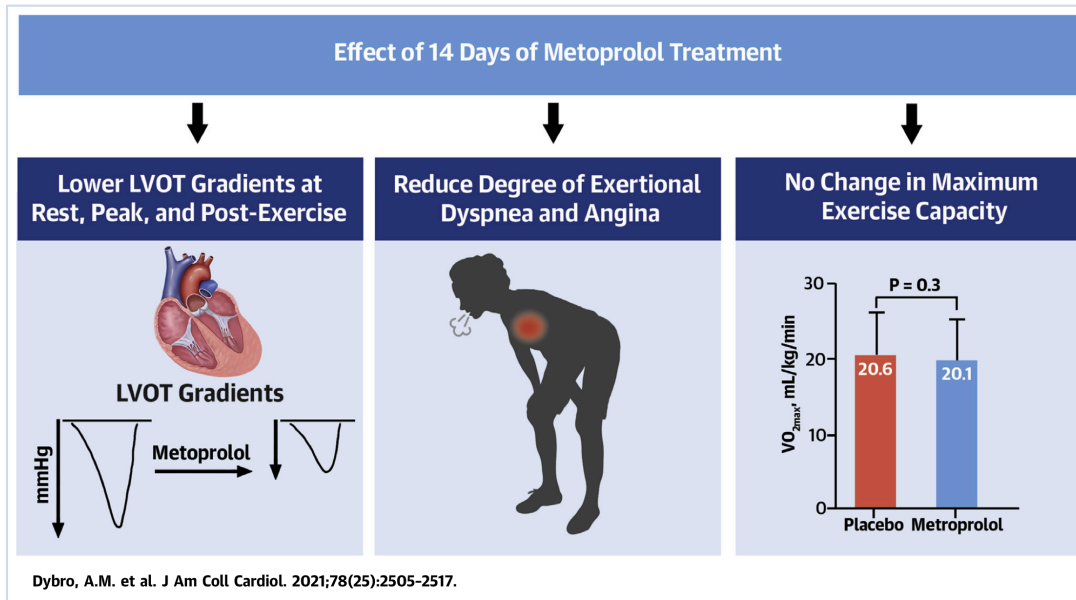
La riduzione della frequenza cardiaca di picco può ridurre la portata cardiaca massimale e penalizzare il pVO₂, anche quando il gradiente si riduce.

🔄 Messaggio per il follow-up

Ripetere CPET + stress-echo quando sintomi, performance o terapia cambiano: il gradiente da solo può essere fuorviante.

TEMPO trial: metoprololo vs placebo

Studio crossover randomizzato: miglioramento del gradiente senza incremento della performance massima



1 Design

Double-blind randomized crossover trial; n=29 symptomatic oHCM; two 2-week periods: metoprolol succinate vs placebo.

2 Symptoms / QoL

NYHA III/IV decreased (14% vs 38%) and KCCQ-OSS improved modestly.

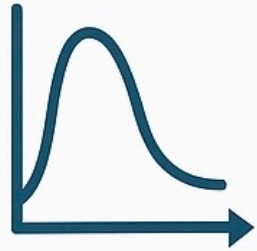
3 Peak exercise

No improvement in peak exercise capacity; HRpeak markedly lower (107 vs 138 bpm).

Interpretazione: beneficio emodinamico e sintomatico, ma possibile prezzo cronotropo.

The impact of disopyramide on exercise capacity among patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: beyond left ventricular outflow tract gradient

- In 21 symptomatic oHCM patients, 3 months of disopyramide reduced LVOT gradients (rest: 40→31 mmHg, $P=0.08$; peak: 86→63 mmHg, $P=0.014$) without changes in LVEF or diastolic indices.
- Rest and peak heart rates fell markedly (rest: 79→68 bpm, $P=0.02$; peak: 131→113 bpm, $P=0.001$) with reduced chronotropic reserve (peak HR ~81%→70% of age-predicted, $P=0.001$).
- Exercise capacity declined: peak VO_2 dropped from ~20 to 17 mL/kg/min ($P=0.02$), while VE/ VCO_2 slope and oxygen pulse did not change significantly.
- Symptoms/quality of life showed a favorable trend (NYHA class distribution improved; MLHFQ 28.9→27, $P=0.19$), indicating symptomatic benefit despite lower peak VO_2 .



LVOT gradient

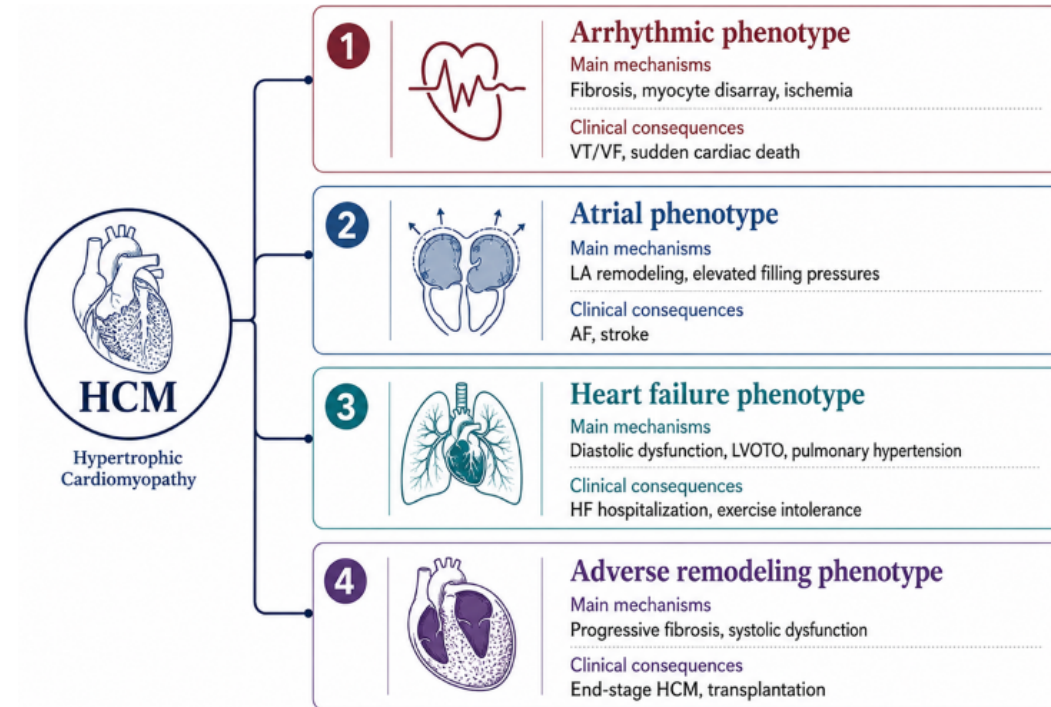
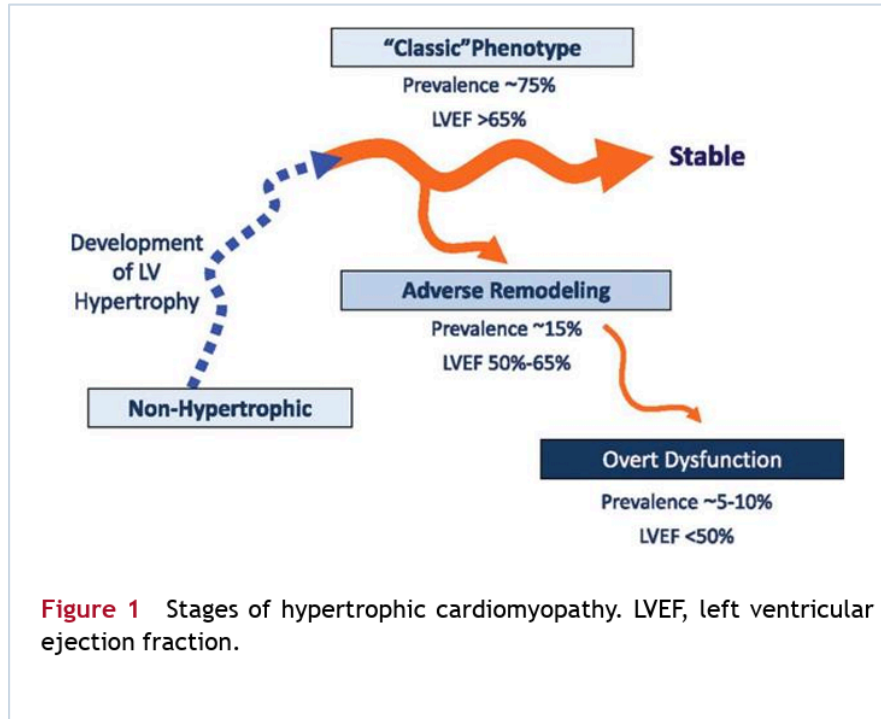
Treat
the gradient?



Treat functional
capacity?

HCM phenotypes

//



Treatment targets change with phenotype, stage and natural history; accurate staging becomes central to decision-making.

Exercise-induced pulmonary hypertension in hypertrophic cardiomyopathy

Combined CPET–echocardiographic study

Int J Cardiovasc Imaging 2022; 38:2345–2352

STUDY OVERVIEW



Population: HCM patients undergoing combined CPET–echocardiography



Focus: identification and prognostic impact of exercise-induced pulmonary hypertension (EiPAH)



Comparison: EiPAH vs no EiPAH

INDEPENDENT PREDICTORS OF EiPAH

Variable	Odds Ratio (95% CI)	p value
 Baseline sPAP	1.35 (1.21–1.50)	<0.001
 Baseline LVOT gradient	1.03 (1.01–1.06)	0.028

ASSOCIATED CHARACTERISTICS



Female sex



Higher VE/VCO₂ slope



Larger LAVi



Worse diastolic dysfunction



Lower maximum workload

KEY FINDINGS



- Compared with non-EiPAH patients, those with EiPAH had higher baseline sPAP, more frequent and more severe LVOT obstruction, larger LA volume, worse diastolic dysfunction, and higher VE/VCO₂ slope.



- EiPAH patients achieved lower workload and shorter exercise duration.



- During follow-up, EiPAH was associated with worse outcomes, including mortality, heart failure hospitalization, and atrial fibrillation.



Take-home message: In HCM, exercise-induced pulmonary hypertension identifies a more advanced hemodynamic phenotype and is linked to adverse functional and clinical outcomes.



Cardiopulmonary Exercise Testing in HCM

Landsteiner et al. - systematic review and meta-analysis of CPET for characterization and prognostication

Study design

- Systematic review and meta-analysis
- Database inception to Nov 2023
- Mortality assessed using pooled hazard ratios

60

included studies

12,914

patients with HCM

48

mean age years

66%

male patients

Prognostic CPET signals

22.4

mean pVO_2
mL/kg/min

0.86

HR per +1
mL/kg/min pVO_2

1.09

HR per +1 unit
VE/ VO_2 slope

Marker	Estimate	Interpretation
Peak VO_2	HR 0.86 per +1 mL/kg/min	Higher capacity = lower mortality risk
VE/ VO_2 slope	HR 1.09 per +1 unit	Ventilatory inefficiency tracks risk
Abnormal BP response	HR 2.29	Exercise hemodynamics add prognostic value

Clinical message

CPET detects impaired cardiac performance beyond NYHA class and supports risk stratification.

Why it matters

Objective phenotype

Exercise capacity, ventilatory efficiency and blood pressure response describe complementary domains.

Clinical actionability

CPET can refine follow-up intensity, therapeutic decisions and referral thresholds.

Caution

% predicted pVO_2 varies across equations; standardization is essential.

Take-home: in HCM, CPET turns symptoms into measurable physiology and measurable physiology into prognostic information.

CPET + stress-echo: predictors of events

Una lettura integrata migliora la fenotipizzazione del rischio



Article

Integrating Cardiopulmonary Exercise Testing and Stress Echocardiography to Predict Clinical Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy

Geza Halasz ^{1,*}, Paolo Ciacchi ², Raffaella Mistrulli ³, Guido Giacalone ³, Aurora Ferro ², Giulio Francesco Romiti ⁴, Fiammetta Albi ¹, Domenico Gabrielli ¹ and Federica Re ¹

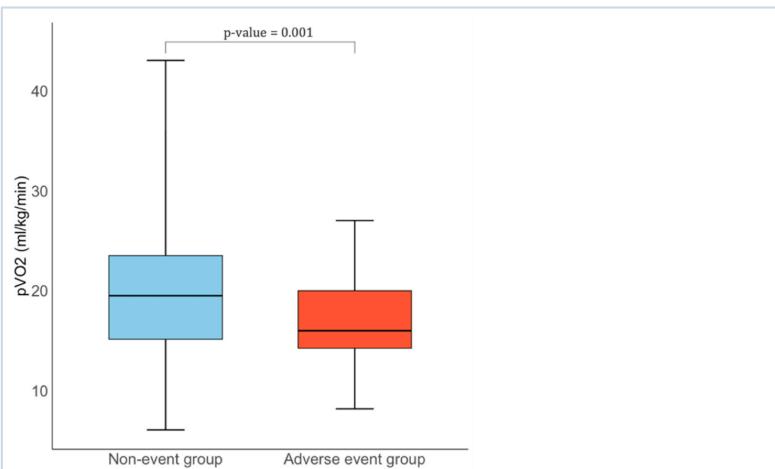


Figure 1. Comparison of pVO₂ levels between HCM patients with and without adverse events.

1 Event phenotype

Lower peak VO₂ and AT, higher VE/VCO₂ slope and lower HRpeak characterize patients with events.

2 Structural substrate

Larger left atrium, higher wall thickness and adverse stress parameters contribute to the risk signal.

3 Integrated interpretation

CPET and stress-echo should be read as a coupled test: functional reserve + hemodynamic response.

16.0

pVO₂ in events
(mL/kg/min)

28.0

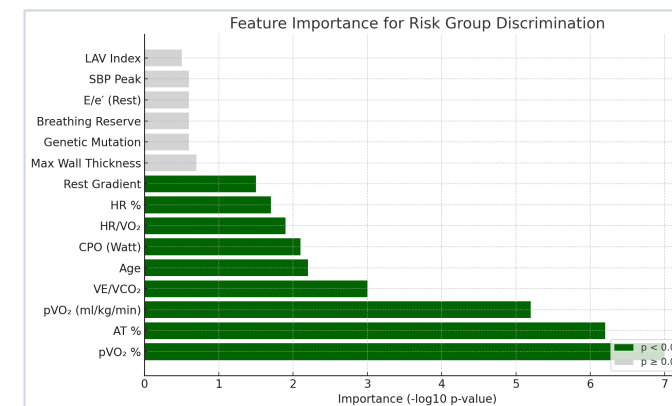
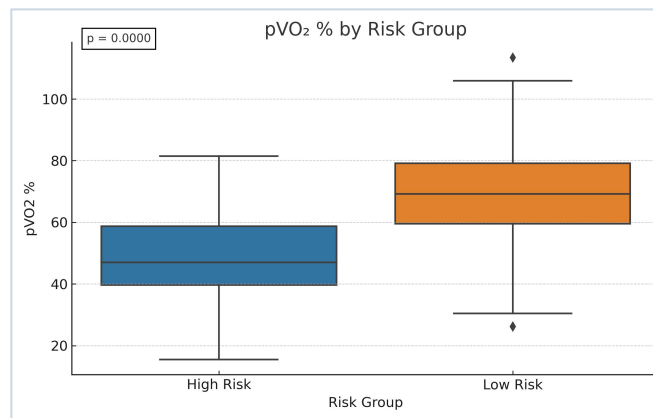
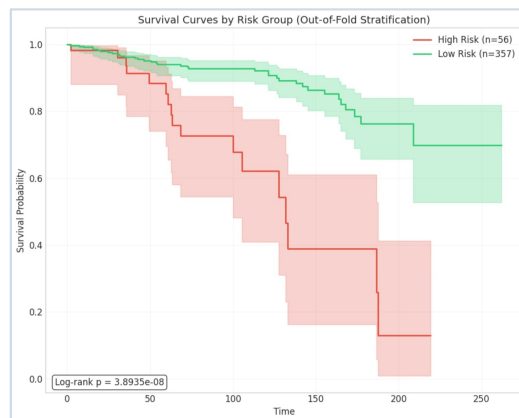
VE/VCO₂ slope in
events

114

HRpeak in events
(bpm)

Machine learning prognostico nell'HCM

Il valore aggiunto dell'integrazione CPET + stress-echo



High-risk phenotype

Older age and lower exercise capacity
VO₂ max% ~50% vs 68%; lower AT% and peak work rate
Greater ventilatory inefficiency and lower oxygen pulse

Model performance

0.722

C-index Gradient
Boosting

30.4%

events in high-risk
group

10.1%

events in low-risk
group

Key message: multimodal functional imaging can identify latent risk phenotypes beyond single resting parameters.

HCM-PATH AI |

A multimodal artificial intelligence framework for trajectory-based risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy

Clinical need

HCM evolves through multiple trajectories: progressive heart failure, incident atrial fibrillation and arrhythmic vulnerability.

Conventional scores and resting variables often miss dynamic physiology and functional reserve.

Thesis question: can CPET and stress echo improve individualized risk profiling?

Multimodal architecture

Cohort: 413 patients with HCM, deeply phenotyped with clinical data, CPET, resting and stress echocardiography.

Unsupervised layer: PCA + Gaussian mixture modeling to identify latent phenogroups.

Supervised layer: endpoint-specific ridge Cox models for 2-, 5- and 7-year trajectories.

Key results

- Two latent phenogroups; progressive HF phenotype: **26.1% vs 11.8%** HF events.
- Approximately threefold higher hazard for HF progression.
- Full HF trajectory module: optimism-corrected C-index **0.787**.
- Nine-variable web-oriented HF model: corrected C-index **0.749** with close 5-year calibration.

N=413 → **PCA/GMM phenogroups** → **ridge Cox trajectories** → **explainable dashboard**

69 / 413

HF progression composite events

41.2%

echo/stress-echo contribution to model explainability

22.8%

CPET contribution to model explainability

13.1% vs 13.7%

predicted vs observed 5-year HF risk

9

variables in the clinical web model

Clinical translation: from monolithic global risk scores to individualized HCM disease trajectories — HF progression, incident AF, and arrhythmic/ICD-SCD vulnerability.

HCM-PATH AI Report: complete single-page output

1. Patient profile & performance

SC-HCM PATH AI Research Report

RESEARCH-USE ONLY. NOT FOR CLINICAL DECISION-MAKING.

Patient Input Profile

Age:	55	NSVT:	0	VO2max Pct:	65
VO ₂ At Anaerobic Threshold, ML/Kg/Min:	15	Gradient Base:	15	Gradient Peak:	45
LAV Index:	35	E Eprime Mean Stress:	12	Diuretics:	0

DOMINANT 5-YEAR TRAJECTORY

AF-Prone Phenotype

AI OUTPUT

Parallel Endpoint Estimates

HF PROGRESSION

9.2% 5-YR HAZARD

2-Year Horizon **4.6%**
7-Year Horizon **12.7%**

Profile Category **Intermediate**

INCIDENT AF

15.9% 5-YR HAZARD

2-Year Horizon **4.7%**
7-Year Horizon **19.1%**

Profile Category **High**

ARRHYTHMIC / ICD-SCD

2.3% 5-YR HAZARD

2-Year Horizon **0.8%**
7-Year Horizon **3.4%**

Profile Category **Low**

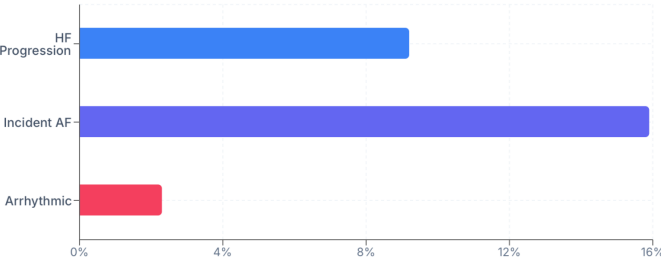
MULTIMODAL RISK PROFILE



2. Risk trajectories

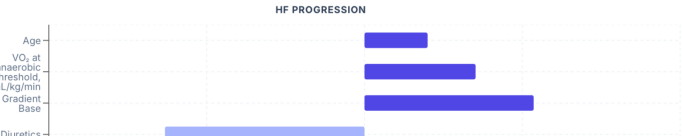


ENDPOINT-SPECIFIC RISKS



FEATURE CONTRIBUTION PROFILE

Contributions to the baseline hazard for each specific trajectory. Darker bars indicate increased hazard, lighter bars indicate protective effects.



3. Interpretability / SHAP



MODEL PERFORMANCE (INTERNAL)

0.749

HF C-INDEX

0.646

AF C-INDEX

0.581

ARR C-INDEX

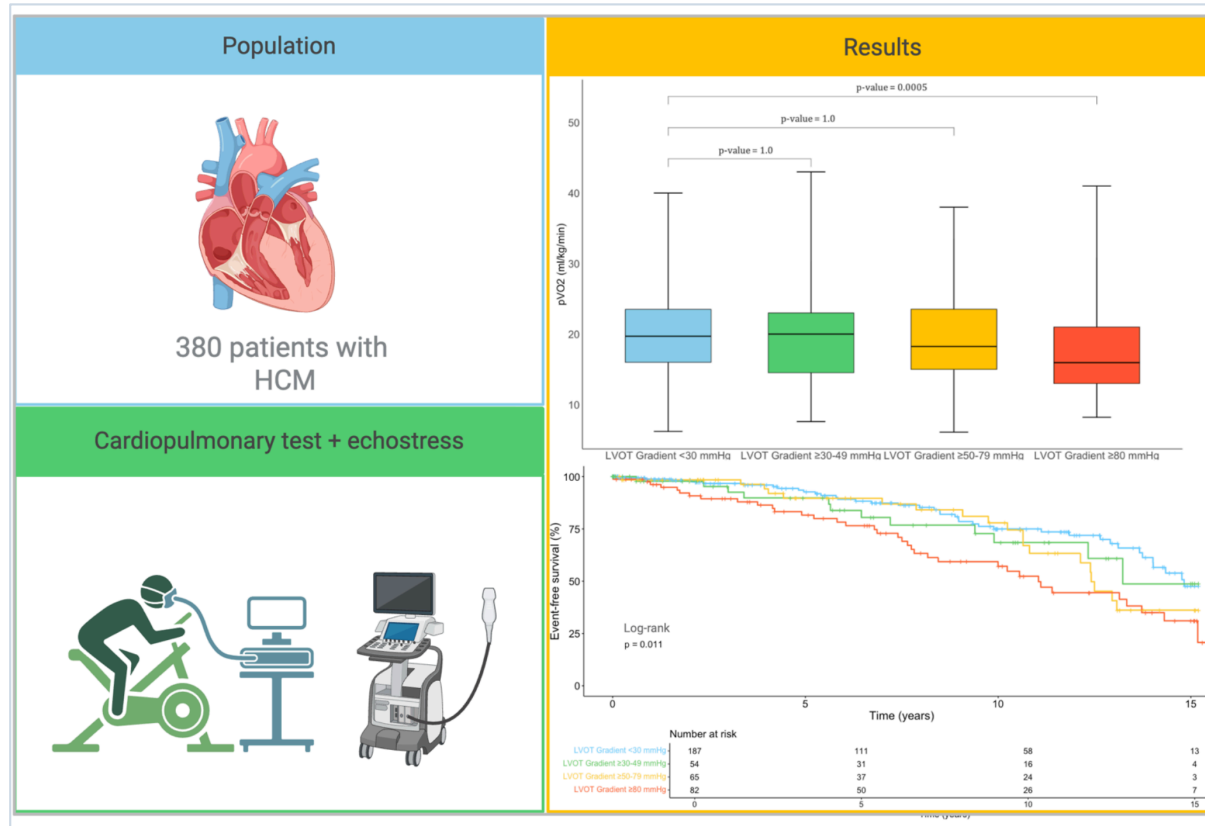
Bootstrap optimism-corrected estimates. External validation pending.

Practical output

HCM-PATH AI translates CPET and echocardiographic phenotyping into individualized risk, model performance, and explainable drivers of prediction.

Gradiente LVOT: soglie e significato clinico

Il gradiente severo durante stress identifica un fenotipo funzionale e prognostico più sfavorevole



1 Study design

Patients stratified by peak LVOT gradient: <30, 30–49, 50–79, ≥ 80 mmHg; median follow-up 7.1 years.

2 Functional signal

Only the ≥ 80 mmHg group showed significantly lower peak VO_2 compared with <30 mmHg.

3 Prognostic signal

Adverse events were significantly higher only in the severe obstruction group.

Implication: provokable obstruction should be interpreted quantitatively and in relation to exercise capacity.

Surgical Myectomy in Obstructive HCM

Lupo Dei, Halasz et al. - Echo-CPET before and after septal myectomy

Study design

19

sarcomeric
oHCM patients

Pre/Post

combined
Echo-CPET

RER
>1.05

maximal effort
criterion

- Drug-refractory symptomatic obstructive HCM
- Maximal medical therapy before myectomy
- Functional capacity and stress echocardiography reassessed after surgery

Before vs after myectomy

Parameter	Baseline	After myectomy	P value
Rest LVOT gradient	52 (36-78) mmHg	11 (5-12) mmHg	<0.001
Peak-exercise gradient	60 (42-85) mmHg	17 (10-23) mmHg	0.001
Peak VO ₂	16.0 (4) mL/kg/min	18.7 (4) mL/kg/min	0.02
NYHA class	II-III dominant	improved distribution	0.002

Hemodynamic success

Septal myectomy markedly reduced both resting and provoked LVOT gradients.

Functional response

pVO₂ and symptoms improved, but not in every patient.

Residual limitation
Persistent diastolic dysfunction and atrial fibrillation may blunt recovery; Echo-CPET links anatomy, hemodynamics and exercise physiology in the same patient.

Take-home: de-obstruction is a prerequisite, but Echo-CPET is needed to verify whether hemodynamic success becomes functional recovery.

Functional Impairment in Anderson-Fabry Disease

Halasz et al. - CPET highlights peripheral/extracardiac limitation despite mild cardiac involvement

Population and protocol

31

genetically confirmed AFD

48.4

mean age years

10 W/min

cycle ramp protocol

- Retrospective cohort from two tertiary centers
- Baseline clinical assessment, TTE, spirometry and symptom-limited CPET
- CPET variables: pVO_2 , AT, VE/VCO_2 slope, oxygen pulse and VO_2 /work

Main findings

18.6

pVO_2 mL/kg/min

71.4%

predicted pVO_2

40.8%

early anaerobic threshold

Domain	Signal	Meaning
Central hemodynamics	LVEF 62.3%, E/e' 7.1	Preserved resting cardiac profile
Ventilatory efficiency	VE/VCO_2 preserved	No dominant ventilatory inefficiency
Peripheral/metabolic	VO_2 /work mildly reduced	Reduced systemic O_2 utilization

Interpretation

Reduced pVO_2 + early AT with preserved oxygen pulse suggests a predominantly extracardiac/peripheral limitation phenotype.

Clinical implication

Beyond imaging

Resting echo may underestimate early functional disease burden in AFD.

Phenotyping

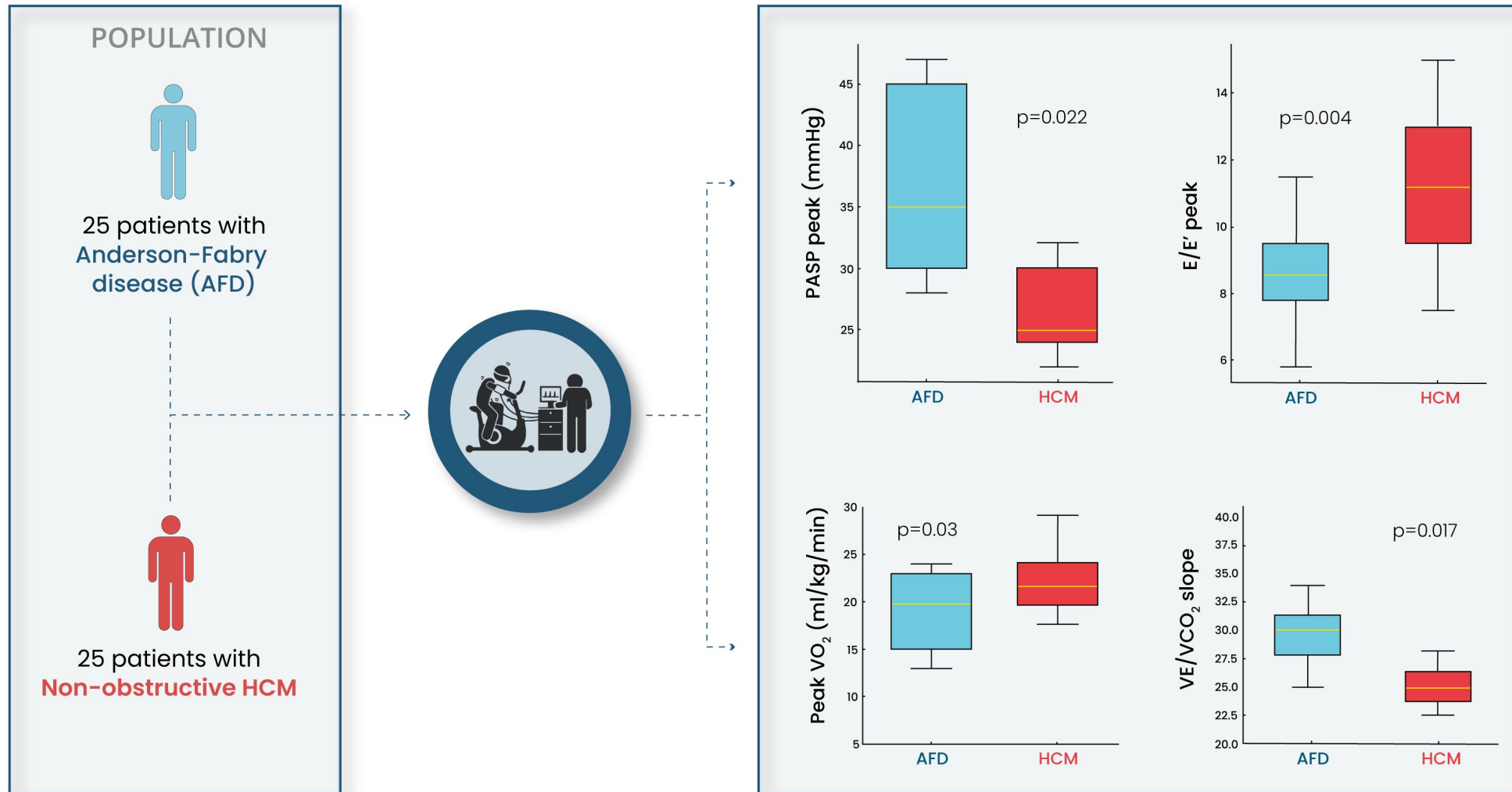
CPET helps separate cardiac limitation from peripheral/metabolic inefficiency.

Therapy monitoring

Functional impairment may be a complementary endpoint for follow-up and treatment decisions.

Take-home: in Fabry disease, CPET may reveal a systemic limitation before conventional cardiac markers fully explain symptoms.

Could we use cardiopulmonary exercise test to distinguish hypertrophic cardiomyopathy from Fabry disease?



Quanto deve aumentare il pVO₂ per essere clinicamente rilevante?

Una soglia operativa per interpretare la risposta al trattamento

≥ +1.0

mL·kg⁻¹·min⁻¹

MCID orientativa nella
riabilitazione cardiaca

≥ +1.5–3.0

mL·kg⁻¹·min⁻¹

Anchor dei trial in oHCM:
response criteria EXPLORER/
SEQUOIA

≥ +2.0

mL·kg⁻¹·min⁻¹

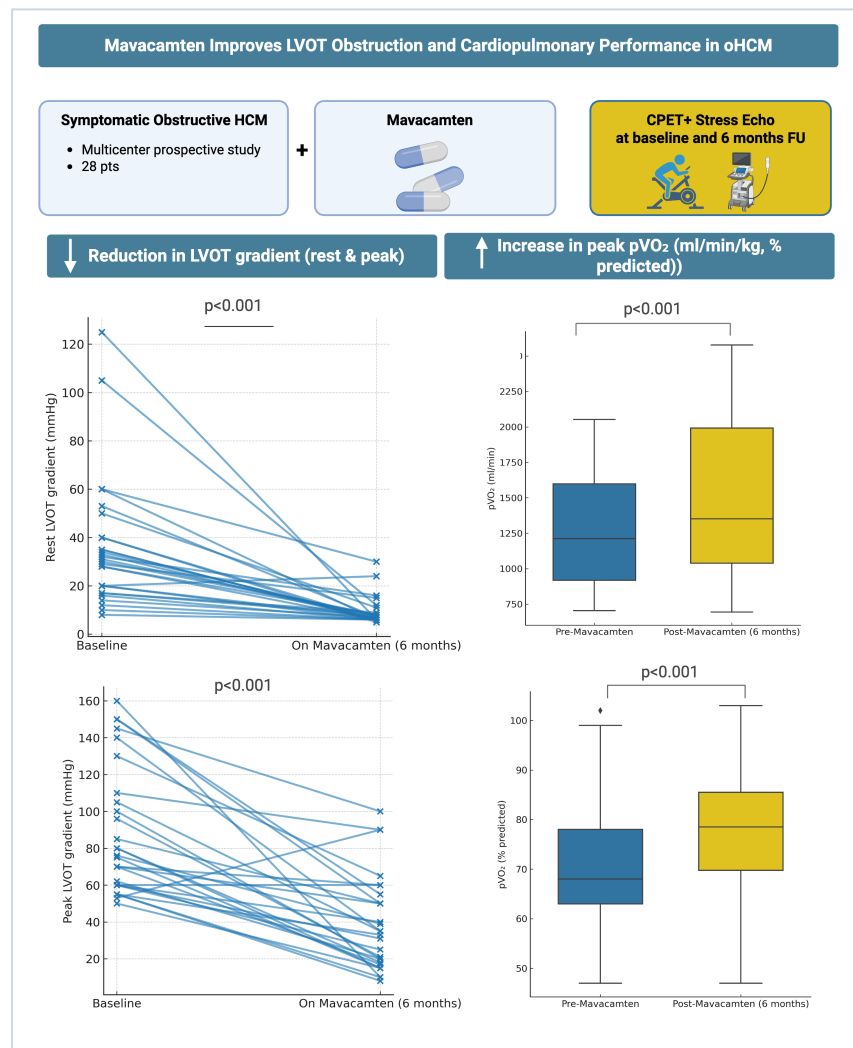
Target pratico: supera il rumore e
si allinea agli effect size RCT

✓ Practical treatment target

Considerare risposta clinicamente rilevante quando il pVO₂ aumenta di ≥2 mL/kg/min o ≥10%, insieme a miglioramento di sintomi/KCCQ e profilo ventilatorio.

Mavacamten: risposta emodinamica e funzionale

La riduzione del carico ostruttivo può tradursi in miglioramento CPET misurabile



30.5→7.0

Resting LVOT (mmHg)

75.5→34.0

Peak LVOT (mmHg)

16.50→17.61

pVO₂ (mL/kg/min)

↓ Diastolic response

E/e' improved both at rest and peak exercise, with reductions in LAVi and NT-proBNP.

↑ Functional response

Mean pVO₂ increased by +1.11 mL/kg/min; greater gain (~+2.6 mL/kg/min) when β -blocker was discontinued.

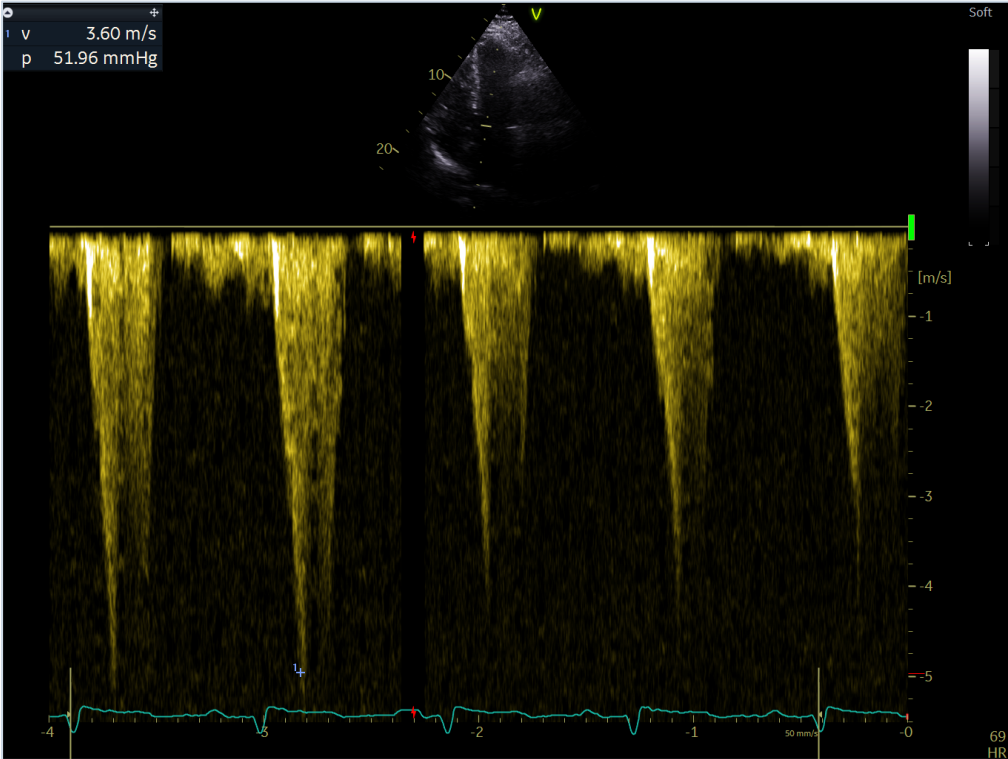
Interpretation: “better mechanics” becomes clinically meaningful when it also improves functional reserve.

Caso clinico — profilo in β -bloccante

Ostruzione controllata ma riserva cronotropa e performance ancora limitata

Riepilogo		Riposo 8 Respiri	VT1 [Man.] 8 Respiri	VT2 [Man.] 8 Respiri	Picco 8 Respiri	Teorico 30 sec	%Rif.Max 8 Respiri
V'O2/kg	[(mL/min)/kg]	4.9	9.5	10.1	15.1	22.9	67
V'O2	[mL/min]	592	1145	1215	1810	2752	67
V'CO2	[mL/min]	424	878	978	1794		
Carico	[W]	0	39	53	129	185	70
HR	[1/min]	71	82	87	112	174	64
Polso O2	[mL]	8.3	14.0	14.0	16.2	15.8	105
Psis	[mmHg]	160	160	160	130		
Pdia	[mmHg]	90	90	90	80		
HRR%	[%]	59	53	50	36		
Ventilazione							
V'E	[L/min]	16	28	32	73	100	73
BR (%)	[%]	86	76	73	38	28	135
BF	[1/min]	18.6	22.7	23.8	34.7	41.6	94
VDc/VT	[%]	15	13	13	13	19	78
Risposta Scambio Gas							
PETCO2	[mmHg]	33.37	37.19	36.92	29.71		
PETO2	[mmHg]	107.91	105.09	107.19	121.02		
EqO2		23.2	22.1	23.3	37.7		
EqCO2		32.5	28.8	28.9	38.0		
VO2pend	[(mL/min)/W]		8.25	7.40	7.65		
RER		0.72	0.77	0.81	0.99		
SpO2	[%]	99	99	100	98		

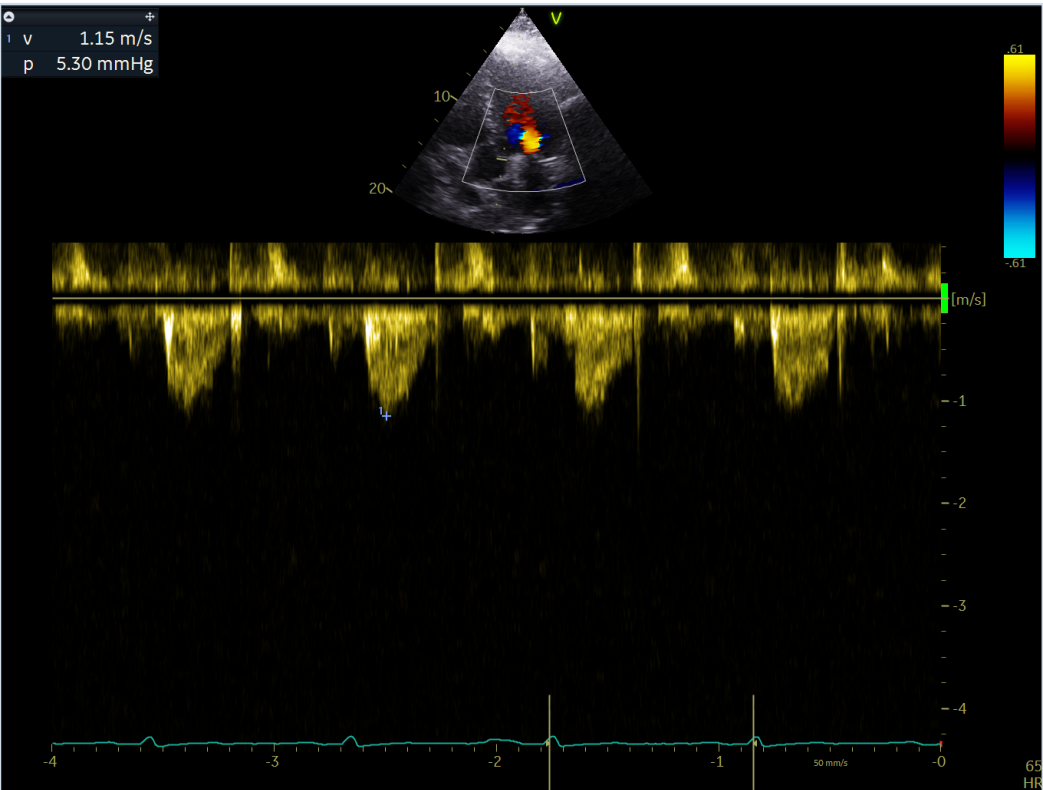
05.04.2024



pVO₂ 15.3 mL/kg/min (67% pred) · HRmax 113 bpm (64% FMT) · profilo compatibile con riserva cronotropa limitata

Caso clinico — recupero dopo ottimizzazione

Il CPET documenta il beneficio oltre la sola riduzione del gradiente

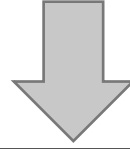


Riepilogo	Riposo 8 Respiri	VT1 [Man.] 8 Respiri	VT2 [Man.] 8 Respiri	Picco 8 Respiri	Teorico 30 sec	%Rif.Max 8 Respiri
V'O2/kg [(mL/min)/kg]	4.2	9.7	15.1	21.0	23.1	91
V'O2 [mL/min]	503	1156	1792	2498	2746	91
V'CO2 [mL/min]	384	842	1577	2637		
Carico [W]	0	31	104	161	185	87
HR [1/min]	74	88	112	139	174	80
Polso O2 [mL]	6.8	13.1	16.0	18.0	15.8	114
Psis [mmHg]		145	160	170		
Pdia [mmHg]		80	100	105		
HRR% [%]	57	49	36	20		
Ventilazione						
V'E [L/min]	16	28	49	100	100	98
BR (%) [%]	87	77	61	19	28	73
BF [1/min]	18.6	21.9	28.3	40.3	41.6	94
VDc/VT [%]	16	16	15	11	19	56
Risposta Scambio Gas						
PETCO2 [mmHg]	31.51	37.89	39.81	31.46		
PETO2 [mmHg]	108.91	99.18	103.93	117.52		
EqO2	26.4	21.5	24.9	37.9		
EqCO2	34.5	29.5	28.3	35.9		
VO2pend [(mL/min)/W]		19.17	11.83	12.03		
RER	0.76	0.73	0.88	1.06		
SpO2 [%]	100	99	100	100		

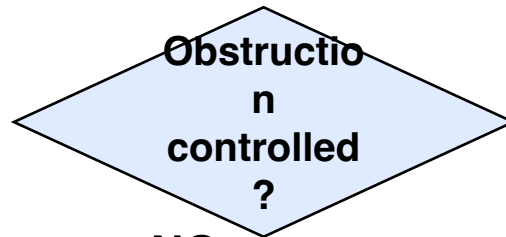
03.10.2024

pVO₂ 23.1 mL/kg/min (91% pred) · HRmax 140 bpm (80% FMT) · recupero della riserva funzionale

Baseline: CPET + Echo-Stress+ KCCQ → Profiling



Step 1 – Control Obstruction
Provoked LVOT <50 mmHg (ideal <30)



YES



Functional Targets (12–24 wks):

- Peak $\text{VO}_2 \geq +2.0 \text{ mL/kg/min}$ or $\geq 10\%$
- $\text{VE/VCO}_2 -2$ units
- KCCQ +5–10

NO

- Optimize anti-obstructive strategy:
- Titrate β -blocker $\pm$ disopyramide
 - Consider CMI or SRT as appropriate

NO

- Gradient $\downarrow$ but function $\leftrightarrow$:
- Check chronotropic reserve
 - De-escalate β -blocker/disopyramide
 - Consider/initiate CMI

Targets achieved?

YES

- Re-test CPET + Echo-Stress:
- Consolidate response
 - De-escalate if feasible