- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.114.125 Thu, 02 May 2024, 08:04:45

Evidenza obiettiva di intolleranza allo sforzo. Quali parametri?

Ugo Corrà, Pier Luigi Temporelli

Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico, Veruno (NO)

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 361-366)

Ricevuto il 30 novembre 1999; accettato il 30 gennaio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Ugo Corrà

Divisione di Cardiologia Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS Via per Revislate, 13 28010 Veruno (NO)

Introduzione

Lo sforzo fisico determina una richiesta energetica che deve essere soddisfatta mediante un adeguato incremento dell'apporto di ossigeno e conseguente eliminazione proporzionale di anidride carbonica. La "respirazione cellulare" richiede un'idonea risposta dell'apparato respiratorio e del sistema cardiocircolatorio per adeguare la distribuzione di sangue ossigenato alle capacità mitocondriali: tutto ciò deve avvenire in modo efficiente e coordinato. In definitiva, la prestazione funzionale dipende dall'integrazione di sistemi ed apparati complessi coinvolti nell'utilizzazione dell'ossigeno e nell'eliminazione dell'anidride carbonica. Qualsiasi situazione patologica che chiama in causa uno o più organi interessati nella catena respiratoria può perturbare la normale risposta all'esercizio e condizionarne lo svolgimento.

Una corretta ed oggettiva definizione della tolleranza allo sforzo rappresenta una sfida che ha impegnato, e tuttora coinvolge, fisiologi, cardiologi, pneumologi e medici sportivi. La metodica ad oggi più utilizzata è il test ergometrico cardiopolmonare. Tuttavia, nonostante il test ergometrico cardiopolmonare sia in grado di fornire una notevole quantità di informazioni, resta difficile quantificare in modo semplice e ripetibile la capacità funzionale. In questi ultimi anni, sono stati introdotti nuovi parametri funzionali, ma contemporaneamente, il concetto di capacità lavorativa si è sempre più complicato ed astratto.

La quantificazione della capacità lavorativa è importante soprattutto nello scompenso cardiaco cronico (SCC). La dispnea da sforzo ed il facile affaticamento sono sintomi cardine dei pazienti affetti da SCC e quindi un miglioramento della tolleranza all'esercizio è una delle finalità principali della terapia. Di qui, la necessità di individuare parametri funzionali obiettivi affidabili e riproducibili per un corretto inquadramento clinico del paziente. Le linee guida per la stratificazione funzionale nello SCC[1,2] raccomandano l'impiego di "soli" due parametri derivati dal test ergometrico cardiopolmonare: il consumo di ossigeno al picco dello sforzo (VO_2 picco) e la soglia anaerobica ventilatoria.

Di seguito, entreremo nel dettaglio dei parametri funzionali comunemente utilizzati e di quelli attualmente in via di validazione.

Parametri comunemente impiegati per l'evidenza obiettiva di intolleranza allo sforzo nello scompenso cardiaco cronico

VO_2 massimo e VO_2 picco. Il VO_2 massimo (VO_2 max) è il parametro funzionale più accurato, affidabile e riproducibile tra quelli ricavati dal test ergometrico cardiopolmonare e, in alcuni laboratori di ergometria, è anche l'unico utilizzato!

Il VO_2 max è il VO_2 più elevato ottenuto durante un esercizio affaticante che coinvolge ampie masse muscolari e viene raggiunto quando il VO_2 non aumenta, *plateau*, nonostante la prosecuzione dello sforzo. I criteri originalmente utilizzati sono un incremento < 0.150 l/min o 2.1 ml/kg/min associato ad un incremento di pendenza del treadmill del 2.5%[3]. Un soggetto sano non allenato può raggiungere un VO_2 max di 30-40 ml/kg/min, mentre un atleta professionista può superare gli 80 ml/kg/min. No-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.114.125 Thu, 02 May 2024, 08:04:45

nostante il concetto di *plateau* sia soggetto a differenti interpretazioni[4], influenzato da aspetti metodologici legati all'intervallo temporale del campionamento dei gas[5], ai protocolli e alle modalità di esercizio[6], nei soggetti sani il VO_2 max è una misura di massima capacità funzionale facilmente ottenibile ed è un parametro obiettivo e indipendente dalla motivazione. Al contrario, nel cardiopatico ed in particolare nel paziente con SCC, il VO_2 max è raramente raggiungibile per precoce comparsa di sintomi, scarsa motivazione o concomitanza di patologie polmonari, muscolari od osteoarticolari. In questi casi, il VO_2 max è definito VO_2 picco, cioè quello ottenuto al picco dello sforzo in assenza di una fase di *plateau*, e misurato negli ultimi 20-30 s di esercizio affaticante.

Agli inizi degli anni '80, Weber et al.[7] hanno proposto una stratificazione della tolleranza allo sforzo nei pazienti con SCC utilizzando il VO_2 picco espresso in ml/kg/min. La classificazione prevedeva quattro classi funzionali: classe A, pazienti con VO_2 picco > 20 ml/kg/min; classe B, quelli con VO_2 compreso tra 16 e 20 ml/kg/min; classe C, quelli con VO_2 tra 10 e 15 ml/kg/min; e classe D, quelli con VO_2 < 10 ml/kg/min. La peculiarità della classificazione di Weber è quella di aver introdotto una stratificazione funzionale utilizzando una variabile continua, cioè il VO_2 picco: oggigiorno, questa distinzione funzionale è ancora ampiamente applicata ed ha superato per accuratezza e riproducibilità altre modalità di definizione della capacità funzionale, ad esempio, la classificazione funzionale NYHA. A dispetto della validità clinica e dell'efficacia prognostica della classificazione di Weber, l'impiego del VO_2 picco presenta restrizioni di applicazione. In generale, ma in particolare nello SCC, il VO_2 picco è influenzato in modo sostanziale dal protocollo e dalla modalità di esercizio svolto, dalla motivazione del paziente e dall'incoraggiamento del medico. Ad esempio, nello stesso paziente, il VO_2 picco misurato al treadmill può superare anche del 10% il valore raggiunto al cicloergometro, ed un protocollo di esercizio con incrementi lavorativi "a rampa" (esempio 10 W $\times$ 1 min) può permettere di ottenere un VO_2 picco significativamente superiore rispetto ad una prova incrementale con gradini di 25 W ogni 3 min. Inoltre, in assenza di un test preliminare di apprendimento, la prestazione aerobica può essere sensibilmente sottostimata. Pertanto, l'applicazione clinica del VO_2 picco deve essere integrata da informazioni relative alla procedura di valutazione (protocollo di esercizio) e da parametri funzionali (VO_2 percentuale rispetto al valore teorico predetto, inversione del quoziente respiratorio e conseguimento della soglia anaerobica ventilatoria) che supportano il dato ottenuto e permettono comparazioni successive senza indurre errori valutativi.

VO_2 percentuale rispetto al valore teorico predetto. In base al principio di Fick, il VO_2 max (così come il VO_2 picco) è direttamente proporzionale alla gittata cardiaca e alla differenza artero-venosa del contenuto di ossigeno [ΔO_2(a-v)]. Siccome la gittata cardiaca dipende dalla frequenza cardiaca (FC) e dalla gittata sistolica (GS), la relazione finale è:

$$VO_2 \text{ max} = FC \text{ max} \times GS \text{ max} \times \Delta O_2(a\text{-}v)$$

La frequenza cardiaca massima è variabile con l'età, la gittata sistolica dipende dalle dimensioni del cuore e dal grado di allenamento del soggetto, la differenza artero-venosa del contenuto di ossigeno è correlata al contenuto di emoglobina, alla capacità di utilizzazione periferica di ossigeno, che a sua volta dipende dalla condizione fisica. Conseguentemente, il VO_2 max e il VO_2 picco dipendono dall'età, dal sesso, dalle dimensioni corporee e dal grado di allenamento del soggetto. In definitiva, per ottenere un'informazione funzionale che sia comparabile, è opportuno associare al VO_2 max o al VO_2 picco il valore espresso in termini di percentuale rispetto al teorico predetto, che tiene conto delle principali caratteristiche antropometriche. Numerose formule sono state proposte per calcolare il valore teorico di VO_2 max[8-13], e quelle maggiormente applicate in clinica sono elencate in tabella I[9-11]. Dal punto di vista pratico, un VO_2 picco di 14 ml/kg/min può rappresentare il 60% del teorico predetto per un paziente di 60 anni, il 30% per uno di 20 anni ed oltre il 70% per una paziente di 70 anni. Di conseguenza, lo stesso VO_2 picco può esprimere una severa limitazione funzionale per un paziente giovane e maschio e, al contrario, una conservata capacità lavorativa per una paziente anziana.

In definitiva, un'adeguata stratificazione della prestazione aerobica non può prescindere dalla conoscenza del valore di VO_2 espresso in percentuale rispetto al teorico predetto. In particolare nello SCC, un VO_2 percentuale < 50% oltre ad esprimere una severa compromissione all'esercizio, identifica pazienti a maggior rischio di eventi cardiovascolari[14].

Quoziente respiratorio. Esprime il rapporto tra la produzione di anidride carbonica ed il consumo di ossigeno (VCO_2/VO_2). In condizioni basali, circa il 75% del VO_2 è convertito in VCO_2 e quindi il quoziente respiratorio è variabile tra 0.70-0.85: il valore a riposo è influenzato dal tipo di alimentazione ed è più elevato in seguito ad introduzione di carboidrati[15]. Al picco dello sforzo, la VCO_2 supera il VO_2 e il quoziente respiratorio oltrepassa l'unità (1.1-1.2). Il quoziente respiratorio è un indice di esercizio massimale che conferisce maggior peso al VO_2 picco, soprattutto se il paziente appare esausto e se la frequenza cardiaca e la ventilazione al picco dell'esercizio sono massimali o quasi. Il limite del quoziente respiratorio è l'elevata variabilità e quindi la scarsa attendibilità.

La soglia anaerobica ventilatoria. La difficoltà di determinare il VO_2 max nello SCC ed i limiti del VO_2 picco influenzato dalla soggettività del paziente e dal coinvolgimento del medico hanno suggerito di utilizzare la soglia anaerobica ventilatoria come indice alternativo di capacità funzionale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.114.125 Thu, 02 May 2024, 08:04:45

Tabella I. Formule per calcolare il consumo di ossigeno massimo teorico.

	Sovrappeso	VO_2 massimo
Wassermann et al.[9]		
Maschi		
Cicloergometro*	No	P × (50.72 - 0.372 × età) (l/min)
Cicloergometro*	Sì	(0.79 × A - 60.7) × (50.72 - 0.372 × età) (l/min)
Treadmill**	No	P × (56.36 - 0.413 × età) (l/min)
Treadmill**	Sì	(0.79 × A - 60.7) × (56.36 - 0.413 × età) (l/min)
Femmine		
Cicloergometro*	No	(42.8 × P) × (22.78 - 0.17 × età) (l/min)
Cicloergometro*	Sì	A × (14.81 - 0.11 × età) (l/min)
Treadmill***	No	P × (44.37 - 0.413 × età) (l/min)
Treadmill***	Sì	(0.79 × A - 68.2) × (44.37 - 0.413 × età) (l/min)
Bruce et al.[10]		
Maschi sedentari		57.8 - 0.445 × età (ml/kg/min)
Femmine sedentarie		41.2 - 0.343 × età (ml/kg/min)
Jones et al.[11]		
Maschi		4.2 - 0.032 × età (l/min)
Femmine		2.6 - 0.014 × età (l/min)

A = altezza in cm; P = peso in kg. * sovrappeso P > (0.79 × A - 60.7); ** sovrappeso P > (0.65 × A - 42.8); *** sovrappeso P > (0.79 × A - 68.2).

La risposta all'esercizio fisico prevede diverse fasi: preparazione, fase iniziale, fase di stabilizzazione e deriva. La fase iniziale è caratterizzata da bruschi adattamenti cardiovascolari e respiratori e si esaurisce in pochi secondi: in seguito, se il livello di attività fisica non è massimale ed è costante, si assiste alla fase di stabilizzazione, in cui i cambiamenti subiscono piccoli adattamenti che corrispondono all'assetto e alla sintonizzazione dei sistemi di regolazione. Superata la fase di stabilizzazione, si raggiunge un livello di attività fisica che precede l'esaurimento muscolare, corrispondente alla soglia anaerobica. A partire dalla soglia anaerobica, una parte dell'energia necessaria per sostenere lo sforzo è fornita dal sistema anaerobico dell'acido lattico: pertanto, il conseguimento della soglia anaerobica caratterizza il momento durante esercizio in cui il metabolismo anaerobico si aggiunge a quello aerobico causando un significativo incremento della lattacidemia. I determinanti fisiologici responsabili della comparsa della soglia anaerobica e dell'incremento della lattacidemia durante sforzo sono controversi[16] e non saranno discussi in questa sede. Di fatto, l'accumulo di acido lattico è il *primum movens* di una cascata di eventi metabolici e di adattamenti respiratori, che possono essere individuati mediante il monitoraggio dei gas espirati durante il test ergometrico cardiopolmonare. Dal punto di vista respiratorio, si assiste ad un aumento della ventilazione (VE) a scapito della frequenza respiratoria, e ad un incremento dell'eliminazione di VCO_2 ("non metabolica", cioè quella prodotta per l'azione tampone dei bicarbonati) sproporzionato rispetto al comportamento del VO_2, cosicché si verifica l'inversione del quoziente respiratorio. Mediante l'analisi multiparametrica di VE, VO_2, VCO_2 e degli equivalenti ventilatori (VE/VO_2, VE/VCO_2) oppure utilizzando il metodo V-slope (la relazione di VCO_2 vs VO_2) si può identificare la soglia anaerobica ventilatoria, che è il momento iniziale della fase di deriva[17-19].

In termini funzionali e clinici, la soglia anaerobica ventilatoria è un parametro sottomassimale, riproducibile e indipendente dalla motivazione del paziente che conferisce validità al VO_2 picco in quanto il conseguimento della soglia anaerobica ventilatoria è indice di un intenso impegno metabolico-muscolare. Purtroppo, nello SCC la soglia anaerobica ventilatoria non è identificabile in una percentuale consistente di pazienti[20-24]. Nel nostro centro, abbiamo analizzato 520 pazienti con SCC che hanno eseguito test ergometrico cardiopolmonare in condizioni di stabilità clinica e farmacologica da almeno 15 giorni: sono state considerate prove interrotte per la comparsa di dispnea e/o fatica, e in presenza di un quoziente respiratorio > 1.1[23]. La soglia anaerobica ventilatoria non era identificabile nel 26% dei pazienti: questi ultimi si distinguevano da quelli in cui la soglia anaerobica ventilatoria era determinabile per la classe funzionale NYHA più avanzata, la maggior compromissione ventricolare sinistra sistolica e diastolica, e per la necessità di un dosaggio giornaliero di furosemide superiore. Inoltre, i pazienti in cui la soglia anaerobica ventilatoria non era identificabile presentavano una ridotta capacità aerobica e un'eccessiva ventilazione durante la prova (accentuata pendenza di VE/VCO_2), a parità di quoziente respiratorio al picco dell'esercizio. La soglia anaerobica ventilatoria non era determinabile nel 40% dei pazienti valutati entro 60 giorni dall'ultimo episodio acuto di scompenso, nel

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.114.125 Thu, 02 May 2024, 08:04:45

45% di quelli in III-IV classe funzionale NYHA, e nel 72% di coloro che avevano un VO_2 picco < 10 ml/kg/min. In definitiva, nei pazienti con SCC avanzato, la quantificazione oggettiva della tolleranza all'esercizio è complessa, in quanto spesso la soglia anaerobica ventilatoria non è determinabile e in assenza di soglia anaerobica ventilatoria l'utilità clinica del VO_2 picco non è chiara[2].

Nuovi parametri proposti per determinare la tolleranza allo sforzo nello scompenso cardiaco cronico

VO_2 massimo estrapolato. Il calcolo del VO_2 max estrapolato è stato proposto per superare i limiti del VO_2 picco[25]: questo parametro si calcola estrapolando il VO_2 max dalla relazione tra il VO_2, come variabile dipendente, e VCO_2 durante esercizio. Il VO_2 così calcolato (*extrapolated maximal oxygen consumption*-EMOC) corrisponde a quello che sarebbe stato raggiunto se il paziente avesse svolto uno sforzo protratto fino al *plateau* teorico di VO_2. EMOC è indipendente dalla motivazione del paziente e, in termini comparativi, è superiore alla soglia anaerobica ventilatoria e alla relazione VE/VCO_2 nella definizione dell'intolleranza all'esercizio[26]. Nella pratica clinica, EMOC è stato scarsamente applicato e, attualmente, non è nota la sensibilità del parametro per valutare gli effetti della terapia.

La risposta ventilatoria allo sforzo. *La pendenza della relazione VE/VCO_2.* La risposta ventilatoria all'esercizio nei pazienti con SCC è superiore ai soggetti sani a parità di lavoro svolto[27-32]. La VE massimale è strettamente connessa alla prestazione aerobica, dipende dal carico lavorativo raggiunto e pertanto non è in grado di fornire informazioni aggiuntive rispetto al VO_2 picco.

L'incremento della VE in esercizio è principalmente condizionato dalla VCO_2 e quindi è più opportuno esprimere la VE in rapporto alla VCO_2, come pendenza della relazione VE/VCO_2. Il calcolo della relazione VE/VCO_2 richiede l'esecuzione di una prova massimale in quanto la relazione non è costante durante esercizio, ma aumenta per l'azione compensatoria respiratoria scatenata dall'acidosi metabolica: la misurazione della relazione VE/VCO_2 relativa solo alle prime fasi dello sforzo induce una sottostima della risposta ventilatoria. La pendenza della relazione VE/VCO_2 è accentuata nei pazienti con SCC rispetto ai sani, ed è inversamente correlata con il VO_2 picco e la soglia anaerobica ventilatoria[31]: nella casistica di Chua et al.[32], i valori medi di VE/VCO_2 nei sani e nei pazienti affetti da SCC erano rispettivamente di 26.6 ± 4.1 e 34.8 ± 10.5. La pendenza di relazione di VE/VCO_2 è un indice funzionale obiettivo, facilmente calcolabile, indipendente dalla motivazione del paziente e sensibile agli interventi atti a migliorare la prestazione, quali il training fisico[33].

L'equivalente ventilatorio per l'anidride carbonica (VE/VCO_2 vs tempo). Nei pazienti con SCC, come nei soggetti sani, l'equivalente ventilatorio per anidride carbonica (VE/VCO_2) si modifica durante esercizio incrementale descrivendo una curva a forma di L. Il VE/VCO_2 iniziale, ottenuto a riposo, decresce sino a circa il 50% della prova e dopo una breve fase di *steady-state*, aumenta in modo più o meno accentuato. Il nadir della curva in genere corrisponde alla soglia anaerobica ventilatoria. La pendenza della discesa iniziale e della crescita finale dopo il nadir è differente a seconda della gravità dello scompenso: nel paziente maggiormente compromesso, il VE/VCO_2 iniziale è più elevato ed è seguito da un brusco e netto incremento dopo il nadir. La differenza del VE/VCO_2 picco dello sforzo rispetto al valore a riposo correla inversamente con la capacità funzionale[34]. Recentemente, al fine di evitare l'esecuzione di un test massimale, in genere poco gradito ai pazienti affetti da SCC, è stato proposto di calcolare la variazione di VE/VCO_2 limitatamente alle fasi iniziali dello sforzo, cioè sino al conseguimento della soglia anaerobica ventilatoria[35]: un calo di VE/VCO_2 alla soglia anaerobica ventilatoria rispetto al valore a riposo < 10% identificava pazienti con VO_2 picco < 14 ml/kg/min, con una sensibilità dell'81% ed una specificità del 98%.

La pendenza della relazione VE/VO_2 e l'equivalente ventilatorio per l'ossigeno (VE/VO_2 vs tempo). L'incremento della VE relativo all'andamento di VO_2 avviene linearmente sino alla soglia anaerobica ventilatoria, in seguito, non è coerente, ma è più o meno marcato in relazione al grado di compromissione funzionale[36]. La pendenza della relazione VE/VO_2 dopo la soglia anaerobica ventilatoria è più accentuata nei pazienti in classe avanzata (I = 46.1 ± 10.3, II = 60.8 ± 17.9, III = 66.5 ± 21.2). In termini pratici, un paziente in I classe funzionale NYHA ventila circa 400 ml/kg/min per sostenere uno sforzo che determina un VO_2 picco di 15 ml/kg/min, mentre un paziente in III classe funzionale NYHA, a parità di prestazione aerobica, raggiunge valori di VE di circa 600 ml/kg/min in quanto supera la soglia anaerobica ventilatoria[37].

L'equivalente ventilatorio per l'ossigeno ha un andamento simile a quello dell'equivalente ventilatorio per l'anidride carbonica, da cui si distingue per l'assenza della fase di *steady-state*: dopo l'iniziale calo, raggiunto il nadir, si assiste ad un incremento che è variabile. In pazienti in III classe funzionale NYHA, la pendenza dell'incremento dell'equivalente ventilatorio per l'ossigeno è più accentuata rispetto ai pazienti in I classe.

In definitiva, i parametri descritti in questi capitoli esprimono la peculiare risposta iperventilatoria allo sforzo dei pazienti con SCC. L'anomalo comportamen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.114.125 Thu, 02 May 2024, 08:04:45

to della VE in esercizio (VE inefficace) condiziona una ridotta capacità lavorativa. Tuttavia, fatta eccezione per la relazione VE/VCO_2, l'applicazione di questi parametri nella pratica clinica per la definizione dell'intolleranza allo sforzo è limitata. Inoltre, l'analisi della cinetica di questi parametri è ardua nei pazienti con SCC avanzato ed in quelli con concomitanti patologie respiratorie.

Conclusioni

Quando un paziente affetto da SCC ha completato un test ergometrico cardiopolmonare è opportuno chiedersi se siamo in grado di fornire una quantificazione oggettiva della sua tolleranza all'esercizio. Una prestazione interrotta per dispnea o fatica in presenza di soglia anaerobica ventilatoria identificata ad un carico lavorativo corrispondente al 40-60% del VO_2 picco e di un quoziente respiratorio > 1.1, ci permette di definire, in modo oggettivo, il grado di limitazione funzionale del paziente. In assenza di soglia anaerobica ventilatoria, ma in presenza di quoziente respiratorio invertito, il ricorso alla pendenza di VE/VCO_2 potrebbe essere utile: un paziente che interrompe precocemente lo sforzo in presenza di una pendenza di $VE/VCO_2 < 30$ lascia dei dubbi interpretativi, se non esistono specifici fattori limitanti (aritmie, angina, ipotensione, ecc.). Al contrario, se la pendenza VE/VCO_2 è > 32-34, si può ritenere che l'impegno metabolico muscolare sia stato adeguato per le caratteristiche del paziente e il VO_2 picco, in questo caso, esprime un'affidabile misura della capacità di lavoro. Infine, può essere utile riferirsi al VO_2 percentuale rispetto al valore teorico predetto: ad esempio, un VO_2 picco > 14 ml/kg/min corrisponde al 70% del teorico predetto in una paziente anziana e ciò, a prescindere dall'identificazione della soglia anaerobica ventilatoria, rappresenta una prestazione aerobica che si avvicina alla capacità massimale.

In definitiva, l'evidenza obiettiva di intolleranza allo sforzo nello SCC si può ottenere mediante l'interpretazione integrata dell'esito del test ergometrico cardiopolmonare in accordo con i dati clinici ed anamnestici. La semplice misurazione del VO_2 picco, come valore assoluto, può essere fuorviante e non permette un corretto inquadramento funzionale del paziente affetto da SCC.

Bibliografia

1. Williams JF Bristow MR, Fowler MB, et al. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Circulation 1995; 92: 2764-84.
2. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation 1995; 92: 3593-612.
3. Taylor HL, Buskirk E, Heuschel A. Maximal oxygen intake as an objective measurement of cardiorespiratory performance. J Appl Physiol 1955; 8: 73-80.
4. Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1999: 62-94.
5. Pollock ML, Bohannon RL, Cooper KH, et al. A comparative analysis of four protocols for maximal treadmill stress testing. Am Heart J 1976; 92: 39-46.
6. Myers J, Walsh D, Buchanan N, Froelicher VF. Can maximal cardiopulmonary capacity be recognized by plateau in oxygen uptake? Chest 1989; 96: 1312-6.
7. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. Circulation 1982; 65: 1213-23.
8. Hansen JE, Sue DY, Wassermann K. Predicted values for clinical exercise testing. Am Rev Respir Dis 1984; 129 (Part 2): S49-S55.
9. Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1999: 144-62.
10. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen uptake and normographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. Am Heart J 1973; 85: 546-62.
11. Jones NL, Campbell EJM, Edwards RHT, Robertson DG. Clinical exercise testing Philadelphia, PA: WB Saunders, 1975: 202.
12. Froelicher VF, Grumet J. Normograms for assessing aerobic exercise capacity in men. Cardiology 1994; 11: 47-50.
13. Astrand I. Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. Acta Physiol Scand 1960; 49 (Suppl 169): 45-59.
14. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 348-52.
15. Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1999: 10-62.
16. Brooks GA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. Med Sci Sports Exerc 1985; 17: 22-31.
17. Beaver WL, Wassermann K, Whipp BJ. A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. J Appl Physiol 1986; 60: 2020-7.
18. Sue DY, Wassermann K, Moricca RB, et al. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Use of V-slope method for anaerobic threshold determination. Chest 1988; 94: 931-8.
19. Yeh MP, Gardenr RM, Adams TD, Yanowitz FG, Crapo RO. "Anaerobic threshold". Problems of determination and validation. J Appl Physiol 1983; 55: 1178-86.
20. Simonton CA, Higginbotham MB, Cobb FR. The ventilatory threshold: quantitative analysis of reproducibility and relation to arterial lactate concentration in normal subjects and in patients with chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1988; 62: 100-7.
21. Sullivan M, Cobb FR. The anaerobic threshold in chronic heart failure. Relation to blood lactate, ventilatory basis, reproducibility, and response to exercise training. Circulation 1990; 81 (Suppl II): II47-II58.
22. Cohen-Solal A, Zannad F, Kayanakis JG, Guéret P, Aupetit JF, Kolsky H, for the VO_2 French Study Group. Multicenter determination of the oxygen uptake and ventilatory threshold. Eur Heart J 1991; 12: 1055-63.
23. Corrà U, Bosimini E, Giannuzzi P. Undetermined anaerobic

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.227.114.125 Thu, 02 May 2024, 08:04:45

threshold in chronic heart failure. Incidence and clinical implications. (abstr) Eur Heart J 1999; 20 (Suppl): 692.
24. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 766-75.
25. Buller N, Poole-Wilson PA. Extrapolated maximal oxygen consumption: a new method for the objective analysis of respiratory gas exchange during exercise. Br Heart J 1988; 59: 212-7.
26. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Effects of motivation of the patient on indices of exercise capacity in chronic heart failure. Br Heart J 1994; 71: 162-5.
27. Buller NP, Poole-Wilson PA. Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic cardiac failure. Br Heart J 1990; 63: 281-3.
28. Davies SW, Emery TM, Watling MIL, Wannamethee G, Lipkin DP. A critical threshold of exercise capacity in the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. Br Heart J 1991; 65: 179-83.
29. Fink LI, Wilson JR, Ferraro N. Exercise ventilation and pulmonary wedge pressure in chronic stable congestive heart failure patients. Am J Cardiol 1986; 57: 249-53.
30. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure. Intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. Circulation 1988; 77: 552-9.
31. Metra M, Dei Cas L, Panina G, Visioli O. Exercise hyperventilation in chronic congestive heart failure and its relation to functional capacity and hemodynamics. Am J Cardiol 1992; 70: 622-8.
32. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1585-90.
33. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. Circulation 1992; 85: 2119-31.
34. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1326-32.
35. Milani RV, Mehra MR, Reddy TK, Lavie CJ, Ventura HO. Ventilation/carbon dioxide production ratio in early exercise predicts poor functional capacity in congestive heart failure. Heart 1996; 76: 393-6.
36. Koike A, Hiroe M, Taniguchi K, at al. Respiratory control during exercise in patients with cardiovascular disease. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 425-9.
37. Koike A, Hiroe M, Marumo F. Increased ventilatory response to exercise related to functional capacity. In: Wassermann K, ed. Exercise gas exchange in heart failure. New York, NY: Futura Publishing Company, 1996: 109-23.