

Evidenza obiettiva di intolleranza allo sforzo. Ipotesi sui meccanismi responsabili dei sintomi

Ugo Corrà

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

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 374-378)

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)

Lo scompenso cardiaco cronico (SCC) è una sindrome sistemica che ha come *primum movens* la disfunzione emodinamica che determina l'incapacità di alimentare un'adeguata perfusione periferica che soddisfi le esigenze metaboliche e nutritive di organi e muscoli. In seguito all'iniziale insulto cardiaco, una costellazione di adeguamenti neuroendocrini, renali, muscolari e metabolici, inizialmente benefici, contribuiscono a mantenere lo stato clinico e ne favoriscono la progressione¹. In definitiva, superata la fase compensatoria in cui le risposte dell'organismo riescono a mantenere un soddisfacente compenso cardiocircolatorio, e in cui il paziente è pauci o asintomatico, segue pressoché inevitabilmente un peggioramento progressivo della tolleranza allo sforzo, con una maggiore incidenza di aritmie minacciose, disturbi respiratori e altri disturbi legati e/o indipendenti dalla congestione del circolo.

La principale caratteristica clinico-funzionale dei pazienti con SCC è la ridotta tolleranza allo sforzo, dovuta alla precoce comparsa di dispnea e fatica. I meccanismi potenzialmente responsabili della limitazione funzionale nello SCC sono numerosi: *fattori emodinamici*, che comprendono la disfunzione sistolica e/o diastolica ventricolare sinistra e destra, l'ipertensione del piccolo circolo a riposo e da sforzo²⁻⁴; *fattori polmonari*, quali l'aumentato spazio morto fisiologico, le alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione, l'ipossia dei muscoli respiratori, le anomalie della meccanica respiratoria, l'iperattività dell'albero bronchiale⁵⁻²⁵; *fattori neuroendocrini*, come la vasocostrizione locale e l'ipoperfusione periferica distrettuale^{25,26}, e *fattori*

*muscolari*²⁶⁻³⁵. Il ruolo relativo di questi fattori non è definito.

La disfunzione cardiaca

Paradossalmente, la ridotta prestazione lavorativa non correla con la frazione di eiezione del ventricolo sinistro a riposo e scarsamente con la risposta emodinamica allo sforzo^{23,36-38}. Oltre a ciò, i miglioramenti della funzione sistolica ventricolare sinistra e dell'emodinamica del piccolo circolo che si ottengono dopo trattamento farmacologico^{39,40}, valvuloplastica mitralica⁴¹ o trapianto cardiaco⁴² non determinano un immediato beneficio in termini di tolleranza allo sforzo. Queste osservazioni suggeriscono che fattori "periferici" concorrono in modo sostanziale nel determinare il quadro clinico e favorire la limitazione funzionale. Il cuore e la periferia, il muscolo scheletrico, sono strettamente collegati sia nei soggetti sani sia nei pazienti con SCC e la conoscenza delle connessioni esistenti ed il loro ruolo nella genesi dei sintomi hanno fornito importanti implicazioni cliniche e terapeutiche.

Le alterazioni del muscolo scheletrico

Per un approfondimento delle anomalie del muscolo scheletrico riscontrate nello SCC si rimanda ad altri capitoli in questo testo, tuttavia una sintetica definizione delle principali alterazioni strutturali e funzionali è qui riportata.

La perfusione del distretto muscolare scheletrico. Il muscolo ha bisogno di ossigeno per lavorare e la ridotta disponibilità

induce una precoce comparsa del metabolismo anaerobico con accumulo di acido lattico. Nello SCC è stato documentato uno scarso adattamento emodinamico periferico, che correla in modo significativo con la capacità funzionale^{25,26}. La ridotta perfusione muscolare dipenderebbe non solo dal mancato o insufficiente incremento della portata cardiaca, ma anche dalla ridotta capacità di vasodilatazione dei vasi arteriosi. Questa è a sua volta riconducibile a diversi meccanismi:

- incremento dell'inecrezione di norepinefrina: sino a valori di consumo di ossigeno prossimi all'80% del valore massimo il significato funzionale non è rilevabile. In seguito il drive simpatico tende a sovrastare i fattori locali ad azione vasodilatatoria mantenendo, con tale meccanismo, valori adeguati di pressione arteriosa. Un reale effetto di vasocostrizione del circolo muscolare da esercizio non è stato comunque dimostrato;

- ridotta vasodilatazione endotelio-mediata: si tratta di una teoria relativamente recente. I pazienti con SCC mostrano gradi diversi di compromissione della vasodilatazione mediata dalla produzione di fattore di rilassamento di derivazione endoteliale (ossido nitrico). Questa alterazione è documentabile inizialmente mediante studio della reazione iperemica alla somministrazione di acetilcolina; in uno stadio immediatamente successivo è possibile evidenziare anche una mancata o depressa risposta in termini di vasodilatazione a stimoli di stiramento meccanico della parete arteriosa (occlusione)³⁴. Al momento i dati sperimentali non sono del tutto favorevoli all'ipotesi di un ruolo svolto da parte dell'alterato rilasciamento endotelio-mediato nel peggioramento della tolleranza all'esercizio. La correlazione con il consumo di ossigeno di picco infatti non è elevata ed è probabile che la redistribuzione del flusso ematico volta a mantenere livelli adeguati di pressione arteriosa sistemica renda poco rilevante il ruolo dell'endotelio, riducendo così la disfunzione endoteliale a mero epifenomeno di una compromissione emodinamica sistemica e consolidata. Peraltro è di recente riscontro il dato di un miglioramento della vasodilatazione endotelio-mediata dopo adeguato periodo di training fisico;

- aumentati livelli locali di angiotensina II possono determinare, oltre ad un'azione di vasocostrizione diretta, anche alterazioni strutturali vascolari come ipertrofia e possibile ritenzione salina. Il trattamento con ACE-inibitori è in effetti in grado di incrementare il flusso ematico muscolare, l'estrazione muscolare di ossigeno e la capacità funzionale dei pazienti con SCC⁴³.

In antitesi all'ipotesi dell'inefficienza emodinamica muscolare locale come responsabile dei sintomi e della ridotta tolleranza allo sforzo, alcune esperienze hanno evidenziato che gli indici di funzione muscolare, forza ed affaticabilità, sono alterati anche in assenza di perfusione, a significare che le sole anomalie di flusso non spiegano completamente la disfunzione muscolare³⁵. Alcuni pazienti con SCC, a dispetto di un conservato flusso sanguigno muscolare periferico all'esercizio

hanno una significativa produzione di acido lattico sottomassimale rispetto ai sani, espressione di un'accentuata glicolisi anaerobica in situazione di apparente adeguata disponibilità di ossigeno²⁸. Questi dati suggeriscono che la disfunzione muscolare è primariamente condizionata da alterazioni intrinseche²⁹.

Le anomalie morfologiche e funzionali del muscolo scheletrico. Nello SCC, le alterazioni muscolari sono di carattere strutturale e funzionale e comprendono anomalie della massa muscolare, alterazioni di reclutamento delle fibre muscolari, di adattamento metabolico allo sforzo ed anomalie istologiche e biochimiche^{29,30,34}. Le principali anomalie morfologiche sono il ridotto contenuto di enzimi ossidativi, la riduzione del numero e delle dimensioni dei mitocondri, le alterazioni dell'architettura delle fibre muscolari, con un aumento relativo delle fibre glicolitiche anaerobiche³⁰⁻³⁴. Dal punto di vista funzionale, la risposta metabolica all'esercizio è caratterizzata da un prematuro esaurimento di fosfocreatina associato ad accumulo di fosfati inorganici, e alla precoce comparsa dell'acidosi intracellulare. La concentrazione di idrogeno e fosfati inorganici intracellulari è implicata nella genesi della fatica muscolare e le anomalie morfologiche e metaboliche correlano con il consumo di ossigeno di picco.

L'eziologia delle alterazioni del muscolo scheletrico

L'eziologia delle alterazioni muscolari non è del tutto nota. Il fatto che le anomalie del muscolo scheletrico nello SCC siano di segno opposto alle conseguenze periferiche indotte dal training fisico e simili a quelle che si osservano in presenza di decondizionamento suggerisce una relazione fra la ridotta attività fisica e le manifestazioni periferiche. Tuttavia, al contrario di quanto avviene per il detraining e l'immobilità completa, sono disponibili pochi dati riguardanti le conseguenze della cronica riduzione dell'attività fisica sul muscolo periferico. Nonostante le similitudini descritte, vi sono delle differenze: la ridotta attività fisica non comporta alterazioni della distribuzione delle fibre né anomalie mitocondriali. Pertanto, si ritiene che le anomalie del muscolo scheletrico nello SCC siano specifiche, e l'eziologia può essere spiegata dell'interazione di determinati meccanismi fisiopatologici, quali l'iperattività neuroendocrina, l'azione di sostanze tossiche, la cronica ipoperfusione distrettuale, l'assenza delle variazioni di flusso locale, e fattori concomitanti, ad esempio la malnutrizione, lo scarso apporto proteico, l'elevata concentrazione di cortisolo e l'inattività³¹.

La relazione con i sintomi

Le conseguenze dello SCC a carico del distretto muscolare scheletrico sono fondamentali per la genesi

dei sintomi⁴⁴. In condizioni di riposo, i meccanismi compensatori sono attivi, mentre in esercizio, l'inadeguato comportamento emodinamico periferico e la predisposizione del muscolo "scompensato" producono ripercussioni metaboliche che facilitano l'instaurarsi di eventi a catena. Nel muscolo, in seguito all'accumulo di prodotti della discrepanza fra nutrizione e consumo, vengono attivati riflessi a partenza dagli ergorecettori che sono responsabili della risposta ventilatoria allo sforzo. Gli ergorecettori sono situati nel muscolo scheletrico, sono sensibili alle variazioni di concentrazione locale di prodotti metabolici e modulano risposte emodinamiche, ventilatorie, ed autonome al fine di migliorare la prestazione lavorativa e la disponibilità di sostanze nutritive e di ossigeno^{45,46}. I prodotti metabolici che favoriscono la stimolazione degli ergorecettori sono il potassio, la riduzione del pH, le prostaglandine e le variazioni di flusso sanguigno distrettuale⁴⁷. Nello SCC, rispetto a soggetti sani, l'attivazione degli ergoriflessi, misurata dopo handgrip ed abolizione del flusso sanguigno distrettuale, induce un significativo incremento della ventilazione (86.5 vs 54.5%), della pressione diastolica (97.8 vs 53.5%) e delle resistenze vascolari periferiche⁴⁸. Il contributo degli ergoriflessi all'adattamento della ventilazione durante esercizio è maggiore nei pazienti con SCC e classe funzionale NYHA avanzata^{48,49}. Questa peculiare iperattività degli ergoriflessi nello SCC è alla base dell'ipotesi muscolare⁴⁴.

L'ipotesi muscolare

L'ipotesi muscolare prevede che la ridotta funzione ventricolare e le ripercussioni emodinamiche, mediante l'attivazione del sistema neuroendocrino e delle citochine, facilitano l'instaurarsi di uno stato di accentuato catabolismo e della miopatia periferica. La malnutrizione e la ridotta attività fisica sono importanti elementi "aggravanti" per il loro effetto sinergico sul muscolo scheletrico. Le alterazioni muscolari sono inizialmente di tipo funzionale (riduzione di forza) e successivamente strutturali, caratterizzate da anomalie quantitative (riduzione di massa e atrofia) e qualitative (alterata architettura delle fibre). La miopatia, attraverso l'iperattività degli ergoriflessi, unitamente all'iperstimolazione ortosimpatica, produce una serie di effetti deleteri sulla ventilazione, sull'emodinamica centrale e periferica creando un circolo vizioso che si autoalimenta e mantiene lo stato sintomatologico. Il principale aspetto innovativo di questa ipotesi è quella di unire in una singola visione fisiopatologica la genesi della dispnea e della fatica muscolare. Entrambi i sintomi sono in larga misura condizionati dalle alterazioni morfologiche e funzionali dei muscoli scheletrici, del muscolo diaframmatico ed intercostali. La connessione tra la limitazione funzionale e le disfunzioni muscolari periferiche fornisce importanti implicazioni cliniche e terapeutiche.

Le implicazioni cliniche e terapeutiche

In definitiva, nel paziente scompensato, la miopatia e l'inattività spesso coesistono e concorrono nella genesi dei sintomi. Le anomalie periferiche appaiono potenzialmente reversibili e sensibili al training fisico. Numerosi studi hanno documentato che il training fisico, con diverse modalità di esecuzione, è in grado di indurre sostanziali benefici in termini funzionali in pazienti affetti da SCC in condizioni di stabilità clinica e farmacologica⁴⁹⁻⁶⁴.

Il training fisico determina un incremento variabile della tolleranza allo sforzo e del consumo di ossigeno al picco dell'esercizio, a seconda dell'entità, del tipo di esercizio svolto, del test valutativo eseguito, e della classe funzionale della popolazione in esame. In genere, si osserva un innalzamento del carico lavorativo corrispondente alla soglia anaerobica, una riduzione del quoziente respiratorio, della ventilazione e della produzione di anidride carbonica durante esercizio sottomassimale. La pendenza della relazione ventilazione e produzione di anidride carbonica durante sforzo si riduce e ciò esprime una più efficace ventilazione^{59,60}. La correzione dell'iperventilazione da sforzo potrebbe essere dovuta ad un miglioramento del profilo pressorio del piccolo circolo, della perfusione periferica, dell'estrazione muscolare di ossigeno con minor produzione di acido lattico, o ad una riduzione dell'attività degli ergoriflessi^{48,49}. L'attività fisica cronica è in grado di correggere lo sbilanciamento neurovegetativo presente nello SCC, attraverso una riduzione dell'iperstimolazione simpatica ed un incremento della componente vagale⁵⁹. Da segnalare che l'incremento della capacità lavorativa osservato dopo training correla con le variazioni neurovegetative, a suggerire una possibile relazione causa-effetto.

Infine, programmi di attività fisica specifica che coinvolgono piccole masse muscolari sono in grado di migliorare le prestazioni, senza conseguenze emodinamiche ed in assenza di modificazioni significative a carico della massa muscolare. Il training determina un miglior adattamento metabolico all'esercizio attraverso un incremento delle capacità ossidative⁶¹⁻⁶³. Al miglioramento della funzione muscolare, in termini di forza isometrica e di *endurance*, corrisponde un minor consumo di fosfocreatina ed una ridotta acidosi metabolica cellulare durante sforzo sottomassimale. Anche un training fisico aspecifico, al cicloergometro, può indurre un incremento delle dimensioni mitocondriali, e del contenuto di citocromo-ossidasi, che correla con la capacità lavorativa.

In definitiva, il training fisico nello SCC produce effetti benefici in termini di tolleranza all'esercizio, riduce l'entità dei sintomi e migliora la qualità della vita. L'azione positiva si manifesta interrompendo il circolo vizioso proposto nell'ambito dell'ipotesi muscolare, modificando lo sbilanciamento neurovegetativo, riducendo l'iperstimolazione simpatica e l'attività neurori-

flessa, e correggendo le anomalie funzionali muscolari attraverso un incremento delle capacità ossidative.

I brillanti risultati in termini prognostici di recenti studi farmacologici nello SCC hanno distolto l'attenzione verso un aspetto clinico fondamentale e non del tutto noto, cioè la genesi ed il controllo dei sintomi. Oltre alla mortalità, l'obiettivo del trattamento dello SCC è la riduzione della morbilità e il miglioramento della condizione di malattia. È noto che anche modesti incrementi della tolleranza allo sforzo, in seguito ad una riduzione dell'entità dei sintomi ad esso connessi, possono contribuire ad un significativo miglioramento dello stile e della qualità della vita. Pertanto, la conoscenza e la correzione dei meccanismi fisiopatologici responsabili della precoce comparsa di dispnea e fatica nello SCC hanno rilevanti ricadute cliniche e dovrebbero essere alla base ogni approccio terapeutico mirato al miglioramento della condizione di malattia.

Bibliografia

- Francis GS. Neurohumoral mechanisms involved in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55 (Suppl A): 15A-21A.
- Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989; 80: 769-81.
- Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, Coleman RE, Cobb F. Determinants of variables of exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1983; 51: 52-60.
- Meyers J, Froelicher VF. Hemodynamics determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991; 115: 377-86.
- Light RW, George RG. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med* 1983; 143: 429-33.
- Moreno RH, Hogg JC, Pare PD. Mechanisms of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1171-80.
- Eichecker PQ, Seidelman MJ, Rothstein MS, et al. Methacholine bronchial reactivity testing in patients with chronic heart failure. *Chest* 1988; 93: 336-8.
- Cabanes LR, Weber SN, Matran R, et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med* 1989; 320: 1317-22.
- Clark A, Coats A. The mechanisms underlying the increased ventilatory response to exercise in chronic stable heart failure. *Eur Heart J* 1992; 13: 1698-708.
- Clark AL, Coats AJS. Usefulness of arterial blood gas estimations during exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1994; 71: 528-30.
- Ambrosino N, Opasich C, Crotti P, Cobelli F, Tavazzi L, Rampulla C. Breathing pattern, ventilatory drive and respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J* 1994; 7: 17-22.
- Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS, et al. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 31: 641-8.
- Mohsenifar Z, Amin DK, Shah PK. Regional distribution of lung perfusion and ventilation in patients with chronic heart failure and its relationship to cardiopulmonary hemodynamics. *Am Heart J* 1989; 117: 887-91.
- Myers J, Shalleh A, Buchanan N, et al. Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 124: 710-9.
- Rubin SA, Brown HV. Ventilation and gas exchange during exercise in severe chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129 (Suppl): 563-4.
- Metra M, Dei Cas L, Panina G, et al. Exercise hyperventilation in chronic heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol* 1992; 70: 662-8.
- Mancini DM, Nazzaro D, Ferraro N, et al. Demonstration of respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 492-8.
- Hammond M, Bauer K, Sharp J, et al. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest* 1990; 98: 1091-8.
- Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, et al. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure. *Chest* 1994; 105: 355-9.
- Fixler D, Atkins J, Mitchell J, et al. Blood flow to respiratory, cardiac and limb muscle in dogs during graded exercise. *Am J Physiol* 1976; 231: 1515-9.
- Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992; 86: 909-18.
- 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.
- Fink LI, Wilson JR, Ferraro N. Exercise ventilation and pulmonary wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57: 249-53.
- 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.
- Jondeau G. Abnormalities of vascular response to exercise in patients with congestive heart failure. *Heart Failure* 1994; 10: 72-8.
- Wilson JR, Mancini DM, McCully K, Ferraro N, Lanoue V, Chance B. Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with near-infrared spectroscopy in patients with heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1668-74.
- Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1092-102.
- Wilson JR, Mancini DM, Dunkaman B. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993; 87: 470-5.
- Zannad F, Chati Z. Skeletal muscle metabolic morpho-histological and biochemical abnormalities in congestive heart failure. *Heart Failure* 1994; 10: 58-66.
- Minotti JR, Cristoph I, Massie BM. Skeletal muscle function, morphology and metabolism in patients with congestive heart failure. *Chest* 1992; 101 (Suppl): 333S-339S.
- Wilson JR, Mancini DM. Skeletal muscle metabolic dysfunction. Implication for exercise intolerance in heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VII): VII104-VII109.
- Sullivan M, Green H, Cobb F. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990; 81: 518-27.
- Mancini DM, Coyle E, Coggan A, et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle change to 31P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1338-46.
- Drexler H, Riede U, Munzel T, et al. Alterations in skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 75: 1751-9.
- Minotti JR, Cristoph I, Oka R, Weiner MW, Welles L, Massie

- BM. Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2077-82.
36. Franciosa JA. Functional capacity of patients with chronic left ventricular dysfunction: relationship to bicycle performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1979; 67: 460-6.
37. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33-9.
38. Lipkin DP, Poole-Wilson PA. Symptoms limiting exercise capacity in chronic heart failure. *Br Heart J* 1986; 292: 653-5.
39. Maskin CS, Forman R, Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemetel TH. Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1983; 51: 177-82.
40. Massie BM, Kramer B, Haugom F. Acute and long-term effects of vasodilator therapy on resting and exercise hemodynamics and exercise tolerance. *Circulation* 1981; 64: 1218-26.
41. Marzo KP, Herrmann HA, Mancini D. Effect of balloon mitral valvuloplasty on exercise capacity, ventilation, and skeletal muscle oxygenation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 856-65.
42. Sinoway LI, Minotti JR, Davis D, et al. Delayed reversal of impaired vasodilation in congestive heart failure after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1076-9.
43. Drexler H, Banhardt U, Meinertz T, et al. Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1989; 79: 491-502.
44. Coats AJS, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994; 72: S36-S39.
45. Piepoli M, Clark AL, Coats AJS. Muscle metaboreceptors in the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in men. *Am J Physiol* 1995; 38: H1428-H1436.
46. Von Düring M, Andres KH, Schimdt RF. Ultrastructure of fine afferent fibre terminators in muscle and tendon of the cat. In: Hamman W, Iggo A, eds. *Sensory receptor mechanisms*. Singapore: World Scientific Publication, 1984: 15-23.
47. Piepoli M. Central role of peripheral mechanisms in exercise intolerance in chronic heart failure. The muscle hypothesis. *Cardiologia* 1998; 43: 909-17.
48. Piepoli M, Ponikowski P, Volterrani M, et al. Peripheral muscle abnormalities and exercise limitation in heart failure: the missing link. *Eur Heart J* 1996; 17: 402-8.
49. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJS. Contribution of muscle afferents to hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. *Circulation* 1996; 93: 940-53.
50. Coats AJS. Exercise rehabilitation in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988; 22: 172A-177A.
51. Douard H, Patel P, Broustet JP. Exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Failure* 1994; 10: 80-7.
52. Hanson P. Exercise testing and training in patients with chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 527-37.
53. McKelvie RS, Koon KT, McCartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure: a critical review. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 789-96.
54. Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990; 335: 63-6.
55. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988; 77: 552-9.
56. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Balestroni G, Tavazzi L. Long-term exercise training in patients with chronic heart failure: results of the ELVD-CHF (Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure) trial. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): I-771.
57. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995; 91: 2775-84.
58. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1988; 79: 324-9.
59. 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.
60. Davey P, Meyer T, Coats A, et al. Ventilation in chronic heart failure: effects of physical training. *Br Heart J* 1992; 68: 473-7.
61. Koch M, Douard H, Broustet JP. The benefit of graded physical exercise in chronic heart failure. *Chest* 1992; 101 (Suppl): 231S-235S.
62. Kellermann JJ, Shemmesh J, Fisman EZ, et al. Arm exercise training in the rehabilitation of patients with impaired ventricular function and heart failure. *Cardiology* 1990; 77: 130-8.
63. Magnusson G, Gordon A, Kaijser L, et al. High intensity knee extensor training in patients with chronic heart failure. Major skeletal muscle improvement. *Eur Heart J* 1996; 17: 1048-55.
64. Meyer K, Samek L, Scwaibolb M, et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 306-12.