

Fisiopatologia dell'esercizio. Adattamenti cardiaci

Pompilio Faggiano, Anna Gualeni, Antonio D'Aloia*

Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Orsola-Fatebenefratelli, *Divisione di Cardiologia, Spedali Civili, Brescia

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 332-338)

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

Per la corrispondenza:

Dr. Pompilio Faggiano

Via S. Antonio, 6
25133 Brescia

In questa sezione verranno descritte le variazioni degli indici emodinamici e di funzione cardiaca che si realizzano nel corso dell'esercizio fisico sia nei soggetti normali che nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, verrà presa in considerazione la rilevanza clinica della singola variazione ed il rispettivo ruolo nel determinare la capacità funzionale. Si farà riferimento in particolare all'esercizio in posizione seduta (al cicloergometro) o eretta (al treadmill) che rispecchia maggiormente, rispetto all'esercizio effettuato in posizione supina, gli adattamenti cardiovascolari che si verificano durante le attività fisiche ordinarie; le principali differenze, in termini di risposta emodinamica, tra sforzo in posizione supina e quella seduta o eretta, verranno comunque sottolineate.

La risposta emodinamica allo sforzo nei soggetti sani

Durante un esercizio fisico di tipo massimale l'aumento delle richieste metaboliche, in particolare di ossigeno, da parte dei gruppi muscolari coinvolti nello sforzo può essere considerevole: in soggetti sani non allenati il consumo di ossigeno può aumentare di circa 10 volte rispetto al valore misurato in condizioni di riposo, e in soggetti allenati ed in atleti può aumentare di oltre 20 volte¹. In base all'equazione di Fick questa variazione del consumo di ossigeno è determinata da un aumento di 4-6 volte della portata cardiaca e da un aumento di 2-3 volte dell'estrazione periferica di ossigeno (cioè della differenza artero-venosa di ossigeno). La portata cardiaca, che negli atleti può raggiungere valori molto elevati, anche > 40 l/min², aumenta in modo lineare

con l'incremento del consumo di ossigeno durante sforzo fisico, con una pendenza di circa 6 l/min di portata per 1 l/min di consumo di ossigeno^{1,3-6}. Alla variazione della portata contribuisce soprattutto l'incremento della frequenza cardiaca ed in misura molto minore quello della gettata sistolica (Fig. 1)⁷⁻⁹. L'aumento della frequenza cardiaca è dovuto sia ad una riduzione del tono vagale che ad un aumento del tono simpatico. Nelle prime fasi dello sforzo, fino a quando si raggiunge una frequenza di circa 100 b/min, predomina la brusca riduzione del tono vagale, caratterizzata da un rapido incremento della frequenza e quindi della portata cardiaca; nelle fasi successive dell'esercizio il controllo del ritmo è sotto l'influenza del sistema simpatico, responsabile da un lato di un aumento più lento della frequenza e dall'altro del raggiungimento della frequenza cardiaca massima per il singolo individuo. Nei soggetti sani la frequenza massima è un parametro relativamente stabile, strettamente dipendente dall'età, come indicato dalla classica formula di Astrand (frequenza cardiaca massima teorica = 220 - età), ed indipendente dallo stato di allenamento dell'individuo¹.

A differenza della frequenza cardiaca, la gettata sistolica aumenta in misura modesta (circa 30-40% rispetto al valore a riposo) e solo nelle prime fasi dell'esercizio fisico, rimanendo stabile o addirittura riducendosi lievemente nelle fasi più avanzate^{1,5-7}. Il comportamento della gettata sistolica è analogo a quello del volume telediastolico del ventricolo sinistro e riflette l'utilizzo della legge di Starling (cioè del precarico) nell'adattamento alla postura ed allo sforzo (Fig. 1): entrambi infatti si riducono nel passaggio dalla posizione supina a quella seduta o in piedi, come conseguenza

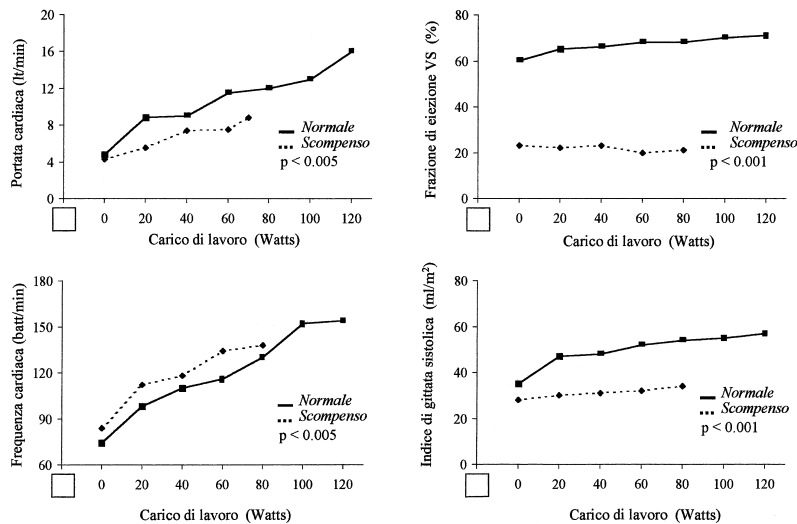


Figura 1. Comportamento di alcuni parametri emodinamici durante esercizio fisico di tipo incrementale effettuato su cicloergometro in posizione seduta. Adattata dai dati di Higginbotham et al.⁷, Roubin et al.⁸, Faggiano et al.⁹. Vedi testo per i dettagli.

della riduzione del ritorno venoso mentre aumentano all'inizio dello sforzo grazie all'aumento del ritorno venoso e delle pressioni di riempimento determinato dalla venocostrizione (secondaria all'attività del sistema simpatico) e dall'azione di pompa in direzione centripeta dei gruppi muscolari coinvolti. All'aumento della gettata sistolica sembrerebbe contribuire, sebbene in misura minore, anche un incremento della contrattilità miocardica durante lo sforzo (attivazione adrenergica, relazione forza-frequenza, ecc.), come indicato dalla concomitante modesta riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro e conseguente lieve aumento della frazione di eiezione. Infine, nelle fasi avanzate dello sforzo non si osserva un ulteriore aumento del volume telediastolico, che può addirittura diminuire, nonostante le pressioni di riempimento continuino ad aumentare, indicando un'apparente riduzione della compliance ventricolare sinistra; ciò è dovuto alla riduzione del tempo di riempimento diastolico secondario al progressivo aumento della frequenza cardiaca. La stabilità, o in alcuni casi la riduzione, della gettata sistolica agli alti livelli di esercizio sembra pertanto essere un effetto negativo della tachicardia⁷.

Per riassumere, nel normale l'aumento anche rilevante della portata cardiaca osservato durante esercizio fisico dipende prevalentemente dalla differenza tra frequenza cardiaca a riposo e quella raggiunta all'acme dello sforzo, mentre il contributo della gettata sistolica, meglio della sua variazione, è decisamente minore e presente solo nelle fasi iniziali dell'attività fisica. È opportuno tuttavia sottolineare che, data la sostanziale stabilità della frequenza cardiaca massima raggiungibile dal singolo individuo¹, un incremento della portata cardiaca massima (ed in ultima analisi della capacità funzionale) possa essere ottenuto solo attraverso un aumento della gettata sistolica a riposo e da sforzo. Questo aspetto ha una particolare rilevanza pratica, in quan-

to tra gli effetti dei vari programmi di training fisico effettuati sia in soggetti normali che in atleti vi è un lieve incremento della differenza tra frequenza cardiaca a riposo e frequenza massima da sforzo solo attraverso una riduzione della prima e non per un incremento della seconda (con scarso impatto quindi sulla portata cardiaca massima), mentre vi è sempre un sensibile incremento dei volumi ventricolari e quindi della gettata sistolica a riposo e da sforzo¹⁰.

Il sesso non sembra condizionare in modo significativo la risposta emodinamica all'esercizio fisico. Soggetti sani di sesso maschile mostrano, rispetto alle femmine, una più elevata portata cardiaca all'acme dello sforzo, così come maggiori volumi ventricolari e valori di gettata sistolica, ma queste differenze non sono più evidenti quando i vari parametri vengono corretti per la superficie corporea¹¹. D'altra parte, l'età ha importanti influenze sugli adattamenti cardiocircolatori allo sforzo. Con l'avanzare dell'età si verifica una riduzione del consumo massimo di ossigeno di circa 4-5% ogni 10 anni associata ad una riduzione della portata cardiaca all'acme dello sforzo¹²; questo comportamento è stato in parte attribuito ad una riduzione sia della funzione sistolica ventricolare sinistra che della risposta del miocardio alla stimolazione simpatica, come indicato da una riduzione della frazione di eiezione e della gettata sistolica^{13,14}. Altri autori, tuttavia, non hanno documentato una riduzione della funzione sistolica correlata all'età, ma invece una riduzione nei soggetti più anziani della frequenza cardiaca massima ed un minore o assente incremento del volume telediastolico (cioè un mancato utilizzo del meccanismo di Starling), indicativo di una compromissione delle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro^{15,16}. Questo fenomeno può contribuire in misura apprezzabile alla alterata risposta emodinamica allo sforzo spesso osservata in presenza di una patologia cardiaca (vedi oltre).

Il comportamento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e delle pressioni nel circolo polmonare durante esercizio fisico richiede alcune considerazioni. È generalmente ritenuto, e riportato nei trattati di fisiologia, che in soggetti sani si verifichi durante un esercizio fisico anche intenso un incremento molto modesto (e comunque sempre entro i limiti di normalità a riposo) delle pressioni in arteria polmonare ed in atrio sinistro; incrementi maggiori indicherebbero la presenza di disfunzione ventricolare sinistra¹⁷. Questo comportamento sarebbe riconducibile alla notevole capacità di *distensione* e *reclutamento* del circolo polmonare, in grado di accettare un improvviso e rilevante aumento della portata cardiaca senza conseguire un apprezzabile aumento delle pressioni e delle resistenze vascolari polmonari (queste ultime anzi si riducono durante sforzo) e quindi mantenendo la pressione atriale sinistra a livelli normali. In realtà, numerosi studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico intenso può determinare, anche in soggetti sani ed allenati, un significativo aumento della pressione arteriosa polmonare (sono stati riportati valori di pressione polmonare media > 35 mmHg) e della pressione media in atrio sinistro (anche a livelli ≥ 20 mmHg)^{11,18-21} (Fig. 2). Questi elevati valori pressori da un lato favoriscono la dilatazione della cavità ventricolare e quindi l'aumento della gettata sistolica attraverso il meccanismo di Starling, dall'altro possono determinare, soprattutto se mantenuti a lungo, la comparsa di alterazioni strutturali e funzionali della barriera alveolo-capillare polmonare²¹⁻²³. Alla comparsa di queste anomalie sono state attribuite alcune complicanze gravi, quali edema polmonare o emorragie polmonari, verificatesi durante o al termine di sforzi fisici intensi in atleti di alto livello. Inoltre il marcato aumento della pressione arteriosa polmonare secondario a sforzo fisico estremo potrebbe essere responsabile, o contribuire in misura rilevante, della comparsa, occasionalmente riportata²⁴, di una transitoria disfunzione ventricolare destra con dilatazione della cavità ed ipocinesia parietale diffusa.

Per concludere la descrizione degli adattamenti cardiovascolari all'esercizio fisico nei soggetti sani, la pressione arteriosa sistemica aumenta in modo lineare con l'andamento del consumo di ossigeno e della por-

tata cardiaca nel corso dello sforzo; questo comportamento è particolarmente evidente per la pressione sistolica ed in misura minore per la pressione media, mentre la pressione diastolica mostra scarse variazioni. La redistribuzione regionale del flusso ematico, che è ridotto a livello splancnico e renale e nettamente aumentato a livello dei gruppi muscolari attivi durante lo sforzo, determina come risultato finale una significativa riduzione delle resistenze vascolari sistemiche, rispetto al valore in condizioni di riposo^{1,7,25} (Fig. 2).

La risposta emodinamica allo sforzo nei pazienti con scompenso cardiaco cronico

Anche nei pazienti con scompenso cardiaco, come nei soggetti sani, la portata cardiaca aumenta, durante esercizio fisico di tipo incrementale, in modo lineare e strettamente correlato all'aumento del consumo di ossigeno^{8,26-30}. Tuttavia, la portata cardiaca risulta in genere significativamente minore, nei pazienti rispetto ai controlli, sia all'acme dello sforzo che ai carichi di lavoro intermedi³⁰, in parallelo con la riduzione del consumo di ossigeno (Fig. 1). Il valore di portata cardiaca massima ottenibile varia da un paziente all'altro ed in base all'entità della compromissione funzionale. È stato recentemente proposto da Wilson et al.³¹ di utilizzare il comportamento del profilo emodinamico all'acme dello sforzo, in associazione al consumo di ossigeno, per una stratificazione funzionale e prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco. Questo approccio parte dal presupposto che il significato decisionale e prognostico (vedi oltre) del valore del consumo di ossigeno al picco dello sforzo sia influenzato da vari fattori (motivazione allo sforzo massimale, stato di condizionamento fisico, masse muscolari, ecc.) oltre alla risposta dell'apparato cardiovascolare; la misura diretta della portata cardiaca durante sforzo potrebbe fornire pertanto informazioni più accurate. Questi autori hanno suddiviso quindi un gruppo di pazienti con scompenso cardiaco in base al riscontro di una normale o ridotta portata cardiaca rilevata all'acme di un test da sforzo massimale. La portata cardiaca da sforzo è stata considerata normale se risultata di valore più elevato rispetto ai limiti

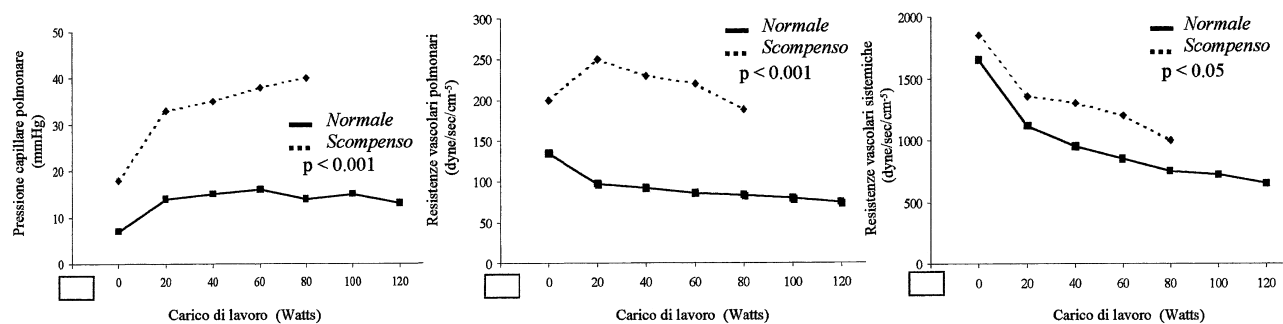


Figura 2. Comportamento di alcuni parametri emodinamici durante esercizio fisico di tipo incrementale al cicloergometro in posizione seduta. Vedi figura 1 e testo per i dettagli.

inferiori riscontrati in soggetti sani e calcolati in base ad una formula standard (portata = $5 \times \text{VO}_2 + 3$ litri) derivata dalla letteratura^{3,4,7,31}. In presenza di una riduzione di grado almeno moderato del consumo di ossigeno di picco (≤ 14 ml/kg/min), una risposta emodinamica anormale allo sforzo, caratterizzata cioè da una ridotta portata cardiaca, soprattutto se associata ad un marcato aumento della pressione capillare polmonare, sembra in grado di identificare quei pazienti con una maggiore compromissione funzionale³¹, nei quali un programma di training sia mal tollerato e poco efficace³², e con una prognosi più sfavorevole e quindi eventualmente da considerare per il trapianto cardiaco³³. Un ruolo di marker prognostico indipendente ed additivo alla misura del consumo di ossigeno è stato recentemente dimostrato anche per un altro parametro emodinamico, derivato dal calcolo della portata cardiaca, e cioè l'indice di lavoro sistolico del ventricolo sinistro al picco dello sforzo³⁴.

L'incremento inadeguato della portata cardiaca da sforzo nei pazienti con scompenso cardiaco riflette l'anomalo comportamento dei suoi determinanti, la frequenza cardiaca e la gettata sistolica. L'aumento della frequenza cardiaca durante esercizio, che rappresenta il principale e talora l'unico meccanismo di aumento della portata in questi pazienti, mostra ai carichi di lavoro intermedi o sottomassimali un andamento sovrapponibile a quello osservato nel normale; tuttavia, la frequenza cardiaca al massimo dello sforzo è spesso ridotta, anche in misura rilevante rispetto alla frequenza massima teorica prevista per l'età^{8,30} (Fig. 1). Questo fenomeno, noto come "incompetenza cronotropa" e riscontrato in circa un terzo dei pazienti con scompenso cardiaco³⁵, sembra secondario ad una riduzione della sensibilità del miocardio, ed in particolare del nodo seno-atriale, alla stimolazione simpatica attraverso i recettori beta-adrenergici³⁶. L'incompetenza cronotropa può essere accentuata da farmaci ad azione antagonista sul sistema neuroormonale, rendendo ragione dello scarso (o assente) effetto del betabloccante sulla tolleranza allo sforzo di questi pazienti.

Per quanto riguarda il comportamento della gettata

sistolica, analogamente a quanto è stato precedentemente riportato nel normale, essa aumenta nelle fasi iniziali dello sforzo per poi rimanere stabile o ridursi lievemente nelle fasi successive (Fig. 1). A differenza di quanto avviene nei soggetti sani, nei pazienti con scompenso cardiaco la gettata sistolica è già ridotta a riposo ed aumenta in misura molto modesta durante sforzo, sia in termini assoluti che come valore percentuale rispetto al basale; inoltre, nei pazienti appartenenti alle classi funzionali più avanzate la gettata sistolica da sforzo non mostra sostanziali variazioni rispetto al basale^{8,29,30}. Vari fattori contribuiscono a questo comportamento: innanzitutto la presenza in condizioni di base di dilatazione ventricolare sinistra limita o preclude l'utilizzo del meccanismo di Starling. Infatti il ventricolo si trova a lavorare in alto e a destra sulla relazione volume-pressione diastolica (*compliance operativa*), per cui ulteriori variazioni del precarico indotte dall'aumento del ritorno venoso si traducono in un ulteriore incremento della pressione di riempimento, senza apprezzabili variazioni del volume telediastolico e quindi della gettata sistolica (Fig. 3)^{7,8,37}. Questo comportamento può essere accentuato dalla frequenza cardiaca elevata e/o dalle alterazioni del riempimento ventricolare che possono realizzarsi in presenza di fibrillazione atriale. A questo meccanismo si può aggiungere un'ulteriore riduzione dello stato inotropo del miocardio durante lo sforzo, come conseguenza degli effetti deleteri dell'iperattività simpatica o di un'alterata relazione forza-frequenza, o di entrambe³⁸. Inoltre, un'eccessiva vasocostrizione periferica e/o un'inadeguata vasodilatazione muscolare (vedi oltre) possono essere responsabili di una minore (o mancata) riduzione delle resistenze vascolari sistemiche; queste ultime, più della pressione arteriosa sistemica, rappresentano il reale postcarico del ventricolo sinistro, la cui performance globale viene pertanto ulteriormente depressa (Fig. 2). Tutti questi fattori possono contribuire alla comparsa durante esercizio fisico di un'insufficienza mitralica funzionale, o al suo aumento rispetto alla situazione a riposo, con ovvia riduzione della gettata sistolica "anterograda"; una terapia farmacologica mirata ad un'aggressiva

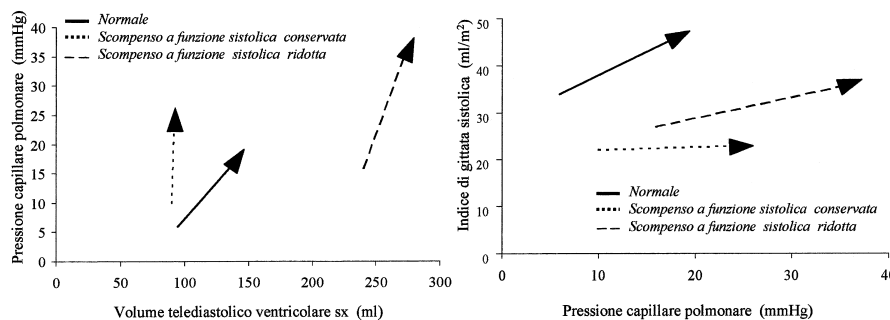


Figura 3. A sinistra: relazione volume-pressione diastolica (volume telediastolico vs pressione capillare polmonare) a riposo ed all'acme dello sforzo in soggetti normali ed in pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica ventricolare sinistra conservata e ridotta. A destra: curva di funzione ventricolare (pressione capillare polmonare vs indice di gettata sistolica) a riposo e da sforzo negli stessi pazienti. È evidente il diverso utilizzo delle variazioni del precarico (meccanismo di Starling) durante esercizio nei tre gruppi. Adattata dai dati di Higginbotham et al.⁷, Roubin et al.⁸, Kitzman et al.³⁷. Vedi testo per i dettagli.

riduzione del pre e del postcarico è in grado di ridurre il volume di rigurgito e di aumentare la gettata sistolica efficace sia a riposo che da sforzo^{39,40}.

Nei soggetti con funzione sistolica ventricolare sinistra conservata, che possono rappresentare una percentuale variabile intorno al 30-40% dei pazienti con scompenso cardiaco⁴¹, e nei quali il meccanismo responsabile del quadro clinico è più frequentemente un'alterazione isolata o prevalente della funzione diastolica, il mancato incremento della gettata sistolica da sforzo osservato³⁷ sembra essere legato esclusivamente all'assenza di variazioni del volume telediastolico del ventricolo sinistro (generalmente piccolo ed ipertrofico), nonostante un aumento anche marcato delle pressioni di riempimento (meccanismo di Starling assente) (Fig. 3); in questi pazienti, a differenza che in quelli con disfunzione sistolica, la frazione di eiezione, già normale o supernormale a riposo, aumenta ulteriormente durante sforzo, senza tuttavia comportare un sostanziale incremento della gettata sistolica (e quindi della portata cardiaca).

La pressione arteriosa polmonare e la pressione atriale sinistra aumentano significativamente durante esercizio fisico raggiungendo valori molto elevati: sono stati infatti descritti valori medi di pressione sistolica e media in arteria polmonare e di pressione capillare polmonare di incuneamento all'acme di uno sforzo massimale (limitato dai sintomi) > 65, > 50 e > 35 mmHg, rispettivamente^{8,9,26,27}. L'aumento dei valori pressori è rapido e rilevante già nelle prime fasi dello sforzo (Fig. 2); un simile comportamento è stato inoltre descritto anche durante esercizio fisico a carico costante e a bassi carichi di lavoro, al di sotto della soglia anaerobica⁹. Sebbene l'emodinamica polmonare non sembri rappresentare un fattore determinante nella genesi dei sintomi limitanti lo sforzo, come dimostrato dal riscontro di livelli di pressione capillare polmonare simili nei pazienti che riferiscono dispnea rispetto a quelli che riferiscono astenia muscolare da sforzo⁴², tuttavia il comportamento delle pressioni nel circolo polmonare non è privo di rilevanza clinica. Innanzitutto, esso è responsabile della sola modesta, o addirittura mancata, riduzione delle resistenze vascolari polmonari durante sforzo rispetto ai valori a riposo, osservata nei pazienti con scompenso cardiaco, e contrariamente a quanto avviene nei soggetti normali, nei quali invece le resistenze polmonari si riducono in modo significativo (Fig. 2). Ciò può determinare un relativo aumento del postcarico sul ventricolo destro, con effetti negativi sulla sua performance sistolica durante l'esercizio fisico. Inoltre, gli elevati livelli di pressione raggiunti nel circolo polmonare in concomitanza con sforzi fisici, soprattutto se ripetuti nel tempo, possono provocare, ed in misura maggiore rispetto a quanto già descritto nel normale, alterazioni strutturali e funzionali del circolo capillare e della barriera alveolo-capillare^{21,22,43}. Esse vanno da interruzioni nella continuità degli strati endoteliale ed epiteliale a fenomeni di proliferazione cellulare e fibro-

si con ispessimento dell'interstizio alveolo-capillare. Queste alterazioni indotte dall'aumento persistente della pressione a livello dei capillari polmonari (*stress failure* degli autori di lingua inglese) possono contribuire alla comparsa delle anomalie della funzione respiratoria, frequentemente osservate nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (la cui rilevanza funzionale verrà descritta in un successivo capitolo). Infine, agli elevati livelli pressori nel circolo polmonare e nelle sezioni sinistre del cuore osservati durante esercizio fisico prolungato ed effettuato a livelli medio-elevati di intensità è stato attribuito l'incremento, descritto da alcuni autori⁴⁴, dello stress parietale del ventricolo sinistro (in base alla legge di Laplace) durante training fisico. La conoscenza di questi fenomeni assume significato quando si devono selezionare i programmi di training fisico più appropriati per questi pazienti⁴⁵.

Correlazioni tra profilo emodinamico e capacità funzionale

È stato ampiamente riportato che nei pazienti con scompenso cardiaco il profilo emodinamico rilevato in condizioni di riposo sia scarsamente correlato, o non correlato affatto, con la capacità funzionale, espressa come durata dell'esercizio o come consumo di ossigeno al picco dello sforzo; al contrario, la risposta emodinamica durante sforzo, ed in particolare l'incremento della portata cardiaca, mostra una correlazione significativa e di grado elevato con la capacità funzionale^{8,26-28,30-34,46,47}. In realtà, un'analisi della letteratura evidenzia che sono soprattutto gli *indici di funzione sistolica* ventricolare sinistra rilevati a riposo, quali la frazione di eiezione e la portata cardiaca, a non mostrare correlazione con la tolleranza allo sforzo, mentre tale correlazione è presente per gli *indici di funzione diastolica* del ventricolo sinistro. In particolare, la pressione di riempimento del ventricolo sinistro, ed altri parametri ad essa strettamente correlati, quali la pressione in arteria polmonare e le resistenze vascolari polmonari mostrano una relazione statisticamente significativa, di tipo negativo e di grado moderato, con il consumo di ossigeno di picco; inoltre, anche alcuni indici non invasivi di funzione diastolica, quali quelli rilevati con lo studio eco-Doppler del flusso transmitralico, che sono, come è noto, altamente predittivi dei valori di pressione atriale sinistra, presentano una relazione di grado discreto con la tolleranza allo sforzo^{46,48-50}. Infine, la significativa relazione, di tipo positivo, riportata in vari studi tra consumo di ossigeno all'acme dello sforzo e indici di *funzione sistolica ventricolare destra*, quali la frazione di eiezione radioisotopica a riposo e da sforzo e l'escursione sistolica del piano atrioventricolare della tricuspide all'esame ecocardiografico, potrebbe dipendere ancora dal comportamento delle pressioni e delle resistenze del circolo polmonare in questi pazienti, attraverso le variazioni indotte dal postcarico sulla

performance ventricolare destra⁵¹⁻⁵³. Vale la pena tuttavia di sottolineare che sono numerosi i meccanismi non cardiaci che possono contribuire, in misura variabile (e talora superiore al ruolo del profilo emodinamico) alla limitazione funzionale osservata nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, tra cui le alterazioni della risposta neuroormonale e riflessa, le alterazioni della circolazione periferica, le anomalie strutturali e funzionali del polmone e della muscolatura scheletrica⁵⁴. Essi saranno oggetto di trattazione nei capitoli successivi.

Bibliografia

- Lowell LB. Central circulatory adjustments to dynamic exercise. In: Lowell LB, ed. Human cardiovascular control. New York, NY: Oxford University Press, 1993: 162-203.
- Eklund B, Hermansen L. Cardiac output in athletes. *J Appl Physiol* 1968; 25: 619-25.
- Becklake MR, Frank R, Dagenais GR, Ostiguy GL, Guzman CA. Influence of age and sex on exercise cardiac output. *J Appl Physiol* 1965; 20: 938-47.
- Damato AN, Galante JG, Smith WM. Hemodynamic response to treadmill exercise in normal subjects. *J Appl Physiol* 1966; 21: 959-66.
- Thadani U, Parker JO. Hemodynamics at rest and during supine and sitting bicycle exercise in normal subjects. *Am J Cardiol* 1978; 41: 52-9.
- Hossack KF, Bruce RA, Green B, Kusumi F, DeRouen TA, Trimble S. Maximal cardiac output during upright exercise: approximate normal standards and variations with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980; 46: 204-12.
- Higginbotham MB, Morris KG, Williams R, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res* 1986; 58: 281-91.
- Roubin GS, Anderson S, Shen WF, et al. Hemodynamic and metabolic basis of impaired exercise tolerance in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 986-94.
- Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Giordano A. Hemodynamic profile of submaximal constant workload exercise in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 437-42.
- Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991; 324: 295-301.
- Sullivan MJ, Cobb F, Higginbotham M. Stroke volume increases by similar mechanism during upright exercise in normal men and women. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1405-12.
- Astrand I. Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiol Scand* 1960; 49 (Suppl): 1-92.
- Port S, Cobb FR, Coleman RE, et al. Effect of age on the response of the left ventricular ejection fraction to exercise. *N Engl J Med* 1980; 303: 1133-7.
- White M, Roden R, Minobe W, et al. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation* 1994; 90: 1225-38.
- Nixon JV, Hallmark H, Page K, et al. Ventricular performance in human hearts aged 61 to 73 years. *Am J Cardiol* 1985; 56: 932-7.
- Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, Coleman RE, Cobb FR. Physiologic basis for the age-related decline in aerobic work capacity. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1374-9.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 9th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1996.
- Ekelund LG, Holmgren A. Central hemodynamics during exercise. *Circ Res* 1967; 30: 133-43.
- Wagner PD, Gale GE, Moon RE, et al. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 1986; 61: 260-70.
- Groves BM, Reeves JT, Sutton JR, et al. Operation Everest II: elevated high altitude pulmonary resistance unresponsive to oxygen. *J Appl Physiol* 1987; 63: 521-30.
- West JB. Left ventricular filling pressures during exercise. A cardiological blind spot? *Chest* 1998; 113: 1695-7.
- Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol* 1991; 71: 573-82.
- Hopkins SR, Schoene RB, Martin TR, et al. Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary blood-gas barrier in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1090-4.
- Davila-Roman V, Guest TM, Tuteur PG, Rowe WJ, Ladenson JH, Jagge A. Transient right but not left ventricular dysfunction after strenuous exercise at high altitude. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 468-73.
- Higginbotham MB. Cardiac performance during submaximal and maximal exercise in healthy persons. *Heart Failure* 1988; 4: 68-76.
- Franciosa JA, Ziesche S, Wilen M. Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. Relationship of bicycle exercise performance to clinical and hemodynamic characterization. *Am J Med* 1979; 67: 460-6.
- Franciosa JA, Leddy CL, Wilen M, Schwartz DE. Relation between hemodynamic and ventilatory responses in determining exercise capacity in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1984; 53: 127-34.
- Fink LI, Wilson JR, Ferraro N. Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57: 249-53.
- Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing. Physiologic principles and clinical applications. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986.
- 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.
- Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 429-35.
- Wilson JR, Groves J, Rayos G. Circulatory status and response to cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 94: 1567-72.
- Chomski DB, Lang C, Rayos GH, et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation* 1996; 94: 3176-83.
- Metra M, Faggiano P, D'Aloia A, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 943-50.
- Clark AL, Coats AJS. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1995; 49: 225-31.
- Colucci WS, Ribeiro J, Rocco M, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation* 1989; 80: 314-23.
- Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1065-72.

38. Faggiano P, Colucci WS. The force-frequency relation in normal and failing heart. *Cardiologia* 1996; 41: 1155-64.
39. Stevenson LW, Brunken RC, Belil D, et al. Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 174-80.
40. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, Lee RT, Reimold SC. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1819-24.
41. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-75.
42. Clark AL, Sparrow JL, Coats AJS. Muscle fatigue and dyspnea in chronic heart failure: two side of the same coin? *Eur Heart J* 1995; 16: 49-52.
43. West JB, Mathieu-Costello O. Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation* 1995; 92: 622-31.
44. Demopoulos L, Bijou L, Fergus I, et al. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 597-603.
45. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, et al. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 975-82.
46. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Cardiac hemodynamic response to exercise in heart failure. *Heart Failure* 1999; 15: 16-28.
47. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Giordano A. Relative contribution of resting hemodynamic profile and lung function to exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *Chest* 2000, in press.
48. Franciosa JA, Baker BJ, Seth L. Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am Heart J* 1985; 110: 807-13.
49. Vanoverschelde J-L, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1288-95.
50. Lapu-Bula R, Robert A, De Kock M, et al. Relation of exercise capacity to left ventricular systolic function and diastolic filling in idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 728-34.
51. Baker B, Wilen M, Boyd C, Dinh H, Franciosa J. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol* 1984; 54: 596-601.
52. DiSalvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1143-53.
53. Webb-Peploe KM, Henein MY, Coats AJS, Gibson DG. Echo derived variables predicting exercise tolerance in patients with dilated and poorly functioning left ventricle. *Heart* 1998; 80: 565-9.
54. 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.