- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:30:39

Fisiopatologia dell'esercizio. Adattamenti respiratori

Nicolino Ambrosino

Fisiopatologia Respiratoria, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Centro Medico, Gussago (BS)

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 347-351)

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

Per la corrispondenza:

Dr. Nicolino Ambrosino

Fisiopatologia Respiratoria Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS Centro Medico Via Pinidolo, 23 25064 Gussago (BS)

Funzione polmonare a riposo

Da molto tempo si riconosce l'associazione fra scompenso cardiaco e funzione polmonare. Le anormalità respiratorie dei pazienti con scompenso cardiaco furono per prime descritte da Withering[1] nel 1785. Nel 1833 Hope introdusse il concetto di asma cardiaco[2].

Lo scompenso cardiaco cronico (SCC) determina alterazioni della funzione polmonare attraverso molti meccanismi comprendenti aumento cronico della pressione venosa polmonare, riduzione della portata cardiaca e compressione e/o spostamento del parenchima polmonare[3]. Le alterazioni della funzione polmonare nello SCC possono essere individuate per mezzo dei comuni test di funzione respiratoria come la spirometria e la diffusione alveolo-capillare ai quali si dovrebbe aggiungere obbligatoriamente la determinazione della funzione dei muscoli respiratori (Tab. I).

Brevemente: la spirometria permette di determinare i volumi polmonari statici (capacità polmonare totale, capacità funzionale residua e volume residuo) e dinamici [capacità vitale lenta e forzata (CV e FVC rispettivamente), flusso espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1) e loro derivati]. La spirometria consente di evidenziare alterazioni di tipo ostruttivo (riduzione non consensuale di CV, FVC e FEV1, in generale con un rapporto FEV1/FVC < 70% ed un incremento dei volumi polmonari statici), restrittivo (riduzione consensuale di CV e FEV1 con rapporto FEV1/FVC > 70% e riduzione dei volumi polmonari statici).

La diffusione alveolo-capillare misura la capacità dei gas respiratori di attraversare la membrana alveolo-capillare; essa è di solito valutata misurando la capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO). La DLCO è ridotta in tutte le condizioni in cui una componente della membrana alveolo-capillare è alterata, incluso il letto capillare alveolare.

Tabella I. Alterazioni respiratorie riscontrabili nello scompenso cardiaco cronico.

Ipertensione polmonare
Alterazioni di tipo restrittivo od ostruttivo dei volumi respiratori statici e dinamici
Ridotta capacità di diffusione
Iperreattività bronchiale
Ridotta funzione dei muscoli respiratori
Alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione

La funzione dei muscoli respiratori è misurata routinariamente per mezzo della determinazione della massima pressione inspiratoria (MIP) ed espiratoria (MEP) statica per i muscoli inspiratori ed espiratori rispettivamente[4]. Esistono valori teorici calcolati per una popolazione italiana[5].

Gli studi pubblicati sulla funzione polmonare in pazienti con SCC mostrano anormalità sia ostruttive che restrittive, combinate o no con compromissione della DLCO[6,7]. La presenza di sindrome restrittiva è stata associata più frequentemente a precedente storia di fumo[8-10]. Una riduzione selettiva della forza dei muscoli respiratori è stata osservata in diversi studi[11-15]. Il meccanismo della compromissione della diffusione è stato suggerito essere la congestione passiva cronica con fibrosi polmonare e/o ricorrente microembolia polmonare[16,17]. La riduzione del flusso ematico ai muscoli respiratori o un'atrofia/debolezza muscolare generalizzata legata alla cachessia cardiaca sono state proposte come possibili spiegazioni della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:30:39

riduzione della forza dei muscoli respiratori[18-21]. Alterazioni del controllo della ventilazione consistenti sostanzialmente in aumento del drive neuromotorio [misurato con la pressione di occlusione (P0.1)] e nel pattern respiratorio sono state anche descritte[22,23]. È stata descritta anche un'iperreattività bronchiale a stimoli non allergici in soggetti con SCC[24].

La dispnea da sforzo è un sintomo frequente in questi pazienti. Per quanto le anormalità polmonari e ventilatorie siano state ben descritte in pazienti con SCC, il meccanismo di base responsabile della dispnea di questi pazienti non è ben conosciuto. Nei pazienti con scompenso cardiaco acuto un rapido aumento della pressione capillare polmonare di incuneamento determina edema interstiziale, ridotta compliance polmonare e attivazione dei recettori capillari juxtapolmonari che conducono a tachipnea e dispnea. Nei pazienti con SCC il ruolo di questi recettori non è ben definito. Molti studi in pazienti con SCC stabili e attivi non sono riusciti a dimostrare una correlazione fra dispnea da sforzo e pressione capillare polmonare di incuneamento a riposo e da sforzo[25].

Risposta ventilatoria all'esercizio

Un'eccessiva risposta ventilatoria durante l'esercizio senza evidenza di ipossiemia arteriosa o di alterazione della pressione parziale arteriosa di anidride carbonica ($PaCO_2$) è un frequente riscontro dei pazienti con SCC e può essere un fattore importante per determinare la dispnea[26]. Una precoce acidosi lattica è uno dei meccanismi proposti per quanto l'immediato inizio dell'eccessiva risposta ventilatoria e l'incapacità di modificare questa risposta con dicloroacetato renda questo meccanismo improbabile[27]. Tuttavia i due interventi terapeutici che si sono mostrati capaci di attenuare questa eccessiva risposta ventilatoria, il training aerobico[28,29] e il trapianto cardiaco[30], influenzano entrambi o l'attività enzimatica intrinseca dei muscoli scheletrici o l'apporto di ossigeno, indicando che l'eccessiva risposta ventilatoria è determinata almeno in parte da modificazioni dei muscoli scheletrici.

Una ridotta perfusione polmonare che conduce ad alterazione del rapporto ventilazione/perfusione ($\dot{V}/Q'$) è un altro possibile meccanismo dell'aumentata risposta ventilatoria[25]. È stato, infatti, dimostrato[25] che l'eccessiva ventilazione è quasi interamente determinata da un aumento della ventilazione dello spazio morto (VD). La ventilazione di VD in rapporto al volume corrente (VD/VT) normalmente diminuisce in modo iperbolico durante l'esercizio progressivo incrementale. Per quanto il rapporto VD/VT si riduca con l'esercizio in pazienti con SCC, esso è comunque più alto sia a riposo sia durante l'esercizio in confronto ai soggetti normali. La produzione di CO_2 ($\dot{V}CO_2$), il VT e la ventilazione alveolare sono paragonabili. L'equivalente ventilatorio di CO_2 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) è aumentato a riposo e per tutto l'esercizio nei pazienti con SCC e non è correlato alla pressione capillare polmonare di incuneamento, alla pressione arteriosa polmonare, ai lattati arteriosi o al VT di picco. La $PaCO_2$ non è differente nei soggetti cardiaci rispetto a quelli di controllo a qualsiasi livello di sforzo.

Un meccanismo potenziale dell'aumento della ventilazione del VD in questi pazienti è rappresentato dall'ipoperfusione polmonare con conseguente diseguaglianza del rapporto $\dot{V}/Q'$. Pazienti con stenosi mitralica e severa disfunzione ventricolare sinistra hanno una riduzione del flusso ematico nelle zone inferiori del polmone ad un grado tale che il normale rapporto di perfusione si inverte[31]. Tale riduzione del flusso ai lobi inferiori può essere determinata da molti meccanismi come una costrizione regionale variabile, compressione di piccoli vasi per l'aumentata pressione interstiziale perivascolare e/o ispessimento della parete vascolare causata dalla cronica ipertensione venosa polmonare. Al contrario la ventilazione rimane distribuita normalmente nei lobi inferiori polmonari. Questo comportamento di ventilazione e perfusione può portare ad una ventilazione in eccesso del VD fisiologico[32] anche se recentemente si è visto che la diseguaglianza del rapporto $\dot{V}/Q'$ può sia migliorare sia peggiorare durante l'esercizio nei pazienti con SCC. Quando c'è una significativa diseguaglianza del rapporto $\dot{V}/Q'$ si osserva generalmente un aumento della differenza alveolo-arteriosa di ossigeno. Addirittura alcuni autori hanno osservato una riduzione del VD fisiologico con l'esercizio[33]. In conclusione, la spiegazione dell'eccessiva ventilazione del VD da sforzo in questi pazienti non è definitivamente dimostrata.

In ogni caso questa aumentata risposta ventilatoria è un fattore importante che produce dispnea da sforzo, anche se il rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ è simile nei pazienti con limitazione da sforzo per opera della dispnea o della fatica[25]. Per quanto la ventilazione durante lo sforzo sia primariamente determinata dal $\dot{V}CO_2$ al termine dell'esercizio, si può osservare un aumento del $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$. Questo può rappresentare un meccanismo compensatorio causato dallo sviluppo di acidosi lattica, anche se altri stimoli come riflessi muscolari, iperpotassiemia (in modo controverso) o il comando centrale possono contribuire al disaccoppiamento $\dot{V}E$-$\dot{V}CO_2$[34-36].

Ostruzione delle vie aeree

Anche il ruolo dell'ostruzione delle vie aeree nella limitazione dell'esercizio nei pazienti con SCC è ancora controverso. In effetti, l'agonista α-adrenergico metossamina, un agente in grado di prevenire l'osservata iperreattività bronchiale di questi pazienti[24], sembra in grado di aumentarne la tolleranza all'esercizio[37]. Questi ed altri dati ottenuti da studi con agenti broncodilatatori suggeriscono che la broncocostrizione contribuisce alla limitazione all'esercizio di questi pazienti[38].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:30:39

Drive ventilatorio

Nei pazienti con SCC la riduzione di forza dei muscoli respiratori si riscontra in concomitanza con un incremento della P0.1[22]. La P0.1 (espressa in cm H_2O) misura la pressione sviluppata alla bocca durante i primi 100 ms di un'inspirazione contro vie aeree occluse. Tale misura fornisce una valutazione indiretta del comando (drive) neurale ai muscoli respiratori. Per quanto la P0.1 sia usata come un indice dell'output neurale ai muscoli inspiratori in soggetti normali, in pazienti con riduzione della forza di questi muscoli come nello SCC, i valori assoluti di P0.1 possono sottostimare l'effettivo drive neurale. Il rapporto P0.1/MIP è usato come indice dell'output centrale respiratorio normalizzato per la forza dei muscoli respiratori. Anche questo rapporto è riportato come aumentato nei pazienti con SCC[22], indicando un reale incremento del drive ventilatorio. Anche se, almeno teoricamente, la congestione polmonare potrebbe essere considerata una spiegazione dell'aumento del drive neurale, in quello studio[22] non fu trovata alcuna relazione fra P0.1, P0.1/MIP e la pressione capillare polmonare di incuneamento.

Ruolo dei muscoli respiratori

Le modificazioni dei muscoli scheletrici nello SCC sono ben note e descritte in altra parte di questa trattazione. È comprensibile che anche i muscoli respiratori siano colpiti in eguale misura[20]. La somiglianza delle anormalità istologiche trovate nei muscoli scheletrici e nei muscoli respiratori[39] e l'assenza o la modestia delle differenze fra i pazienti che si lamentano principalmente della dispnea da sforzo e quelli che si lamentano di fatica muscolare[40] suggeriscono una comune causa nella genesi dell'intolleranza all'esercizio. Infatti, è stata trovata una correlazione fra forza dei muscoli scheletrici e dei muscoli respiratori[20]. Una ridotta forza diaframmatica ed un'aumentata affaticabilità del diaframma sono stati riscontrati in cani in cui lo scompenso cardiaco era indotto dal pacing ventricolare[41]. Infatti, una miopatia diaframmatica è stata descritta in un modello animale di scompenso cardiaco[42]. Una debolezza dei muscoli respiratori è stata osservata in pazienti con stenosi mitralica[43]. La causa di tale debolezza può essere rappresentata da ipoperfusione, ridotta massa muscolare e/o decondizionamento dei muscoli respiratori. Questo dato è confermato da molti autori anche nei pazienti con SCC da altre cause[11-15,18-20,22].

Una debole correlazione fra la MIP e l'indice cardiaco e il massimo consumo di ossigeno è stata riscontrata da alcuni[13] ma non da altri[22]. La riduzione della forza dei muscoli respiratori è proporzionale alla gravità clinica dello SCC valutata con la scala NYHA[22]. Per quanto la perfusione diaframmatica sia stata poco studiata, dati sperimentali in un modello di scompenso cardiaco di ratto infartuato[44] mostrano che il flusso ematico diaframmatico durante esercizio submassimale aumenta. Questo aumento del flusso ematico diaframmatico nei ratti infartuati è in contrasto con la ridotta perfusione dei muscoli periferici della locomozione e conferma le differenze regionali di perfusione durante l'esercizio. Inoltre, nel cane, il modello sperimentale di fatica diaframmatica è rappresentato dall'ischemia indotta dal tamponamento cardiaco. In questa condizione si riscontra un aumento del drive neurale parallelo ad una riduzione della forza diaframmatica[45].

La pressione transdiaframmatica (Pdi) è un indice della forza del diaframma. Essa si misura sottraendo in modo algebrico la pressione pleurica dalla pressione addominale. Poiché non è possibile misurare direttamente la pressione pleurica e addominale, per mezzo di palloncini inseriti in esofago e nello stomaco si possono misurare le variazioni della pressione esofagea e della pressione gastrica. Durante l'inspirazione (tranquilla o massimale) la pressione pleurica (e quindi la pressione esofagea) diventa negativa (cioè subatmosferica) e la pressione addominale (cioè la pressione gastrica) diventa positiva. La Pdi è quindi data da pressione gastrica – (- pressione esofagea)[46].

La spettroscopia "near-infrared" è stata usata per valutare oltre che l'ossigenazione dei muscoli periferici[47] anche quella di alcuni muscoli respiratori accessori[18]. Con questa metodica si è evidenziato in pazienti con SCC durante esercizio una deossigenazione del muscolo accessorio dentato anteriore suggerendo che si possa avere ischemia dei muscoli respiratori. È stata riscontrata una correlazione lineare fra l'entità della percezione della dispnea durante esercizio submassimale e parametri di forza, lavoro e ossigenazione dei muscoli respiratori[12,14].

Gli studi fin qui riferiti ci parlano di una probabile debolezza del diaframma sulla base di dati ricavati da manovre dipendenti da motivazione e familiarità con test come la MIP. C'è il timore che test come questi usati in clinica possano fornire un'attivazione muscolare submassimale, ed anche se i risultati sono riproducibili[48] la loro interpretazione può essere difficile. Risultati meno variabili si ottengono se si chiede al soggetto di fare una breve inalazione massimale durante la quale sono misurate la pressione esofagea e la Pdi. La misurazione della Pdi durante stimolazione elettrica o meglio magnetica del nervo frenico fornisce un metodo non dipendente dalla volontà[49].

Una possibile spiegazione della debolezza del diaframma è quella della "fatica cronica". L'indice tensione-tempo, cioè il prodotto del rapporto tempo inspiratorio/tempo respiratorio totale per il rapporto fra Pdi e Pdi massimale, un indice indiretto del consumo di ossigeno diaframmatico, è riportato essere elevato in pazienti con SCC sia a riposo che durante esercizio[12] avvicinandosi ai valori di fatica diaframmatica[50]. Inoltre la riduzione del carico sui muscoli respiratori per mezzo del trattamento con pressione positiva continua delle vie aeree per 3 mesi ha condotto ad un aumento del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:30:39

la MIP[51]. D'altra parte il ruolo della fatica dei muscoli respiratori nello SCC è stato studiato con la tecnica della stimolazione transcutanea bilaterale sopramassimale del nervo frenico, una tecnica che serve ad eliminare gli effetti motivazionali nelle misurazioni della forza del diaframma. Mentre sia nei soggetti normali sia nei pazienti con SCC la MIP e la MEP si riducono significativamente al picco di esercizio, la Pdi massimale è riportata immodificata in entrambi i gruppi di soggetti[12]. Questo risultato indicherebbe un'assenza di fatica dei muscoli respiratori (almeno quella a bassa frequenza) nello SCC. Piuttosto dati bioptici di diaframma in pazienti con SCC severo dimostrano un aumento della proporzione di fibre lente[52].

Recentemente la funzione diaframmatica è stata studiata nei pazienti con SCC valutando la pressione esofagea durante inalazione massimale e la Pdi durante inalazione massimale e stimolazione elettrica[53]. Questo studio in qualche modo ridimensiona l'entità del problema della riduzione della funzione dei muscoli respiratori in questi pazienti. In questo studio la MIP era significativamente ridotta nei pazienti con SCC, ma le differenze con i controlli erano molto meno marcate per la pressione esofagea durante inalazione massimale e la MEP. La forza del diaframma misurata con la Pdi durante inalazione massimale e stimolazione elettrica era significativamente ma modestamente ridotta. La stimolazione magnetica bilaterale del nervo frenico a 5 e 100 Hz suggeriva una riduzione della contrattilità diaframmatica dovuta ad un aumento di proporzione di fibre lente. La conclusione è che la lieve riduzione di forza del diaframma possa essere dovuta ad un'aumentata proporzione di fibre lente ma che la forza complessiva dei muscoli respiratori rimane sufficientemente conservata[54]. Questo studio fra l'altro mette in discussione l'ipotesi della "fatica cronica" come causa della debolezza diaframmatica nei nostri pazienti. Infatti, questo studio mostra dati opposti a quelli che ci si aspettano nel caso di fatica dei muscoli respiratori che è tipicamente una fatica indotta dalla stimolazione a bassa frequenza[54].

Anche la "endurance" dei muscoli respiratori può essere ridotta in questi pazienti[55]. La disfunzione dei muscoli respiratori è stata postulata come uno dei fattori limitanti la capacità all'esercizio[11,55-58]. Una debole correlazione fra MIP e tolleranza all'esercizio è stata riscontrata[20]. Non si riscontra alcuna altra correlazione rilevante oltre a quella fra MIP e forza dei muscoli periferici[20]. Questo depone per un ruolo autonomo dell'ipotizzata miopatia respiratoria che non sembra essere una semplice conseguenza dello SCC. Tuttavia la relazione fra forza dei muscoli respiratori e la limitazione all'esercizio non è ancora chiara. In effetti, la risposta iperventilatoria allo sforzo nei pazienti con SCC sembra dipendere più dai muscoli scheletrici che da quelli respiratori[59] ed è migliorata dall'allenamento aerobico. L'allenamento selettivo dei muscoli respiratori ne migliora la forza senza determinare un incremento della risposta ventilatoria all'esercizio[60], mentre un tale risultato è stato ottenuto in altri studi usando l'allenamento generale[28,29,36]. Inoltre la dispnea da sforzo non era alleviata da questo tipo di allenamento suggerendo che i muscoli respiratori non sono i modulatori chiave dei sintomi da sforzo e quindi non sono la causa principale dell'intolleranza all'esercizio. Questo è confermato dal fatto che la forza dei muscoli respiratori fra i predittori della tolleranza all'esercizio non è un predittore indipendente[20].

Bibliografia

1. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses. London: CGJ and J Robinson, 1785.
2. Osler W. Lectures on angina pectoris and allied states. New York, NY: Appleton, 1897.
3. Mancini DM. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. Prog Cardiovasc Dis 1995; 37: 347-70.
4. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. Am Rev Respir Dis 1969; 99: 696-702.
5. Bruschi C, Cerveri I, Zoia MC, et al. Reference values of maximal respiratory mouth pressures: a population-based study. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 790-3.
6. Naum CC, Sciurba FC, Rogers RM. Pulmonary function abnormalities in chronic severe cardiomyopathy preceding cardiac transplantation. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1334-8.
7. Faggiano P. Abnormalities of pulmonary function in congestive heart failure. Int J Cardiol 1994; 44: 1-8.
8. Wright R, Levine M, Bellamy P, et al. Ventilatory and diffusion abnormalities in potential heart transplant recipients. Chest 1990; 98: 816-20.
9. Kraemer M, Kubo S, Rector T, 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; 21: 641-8.
10. Kindman A, Vagelos R, Wilson K, et al. Abnormalities of pulmonary function in patients with congestive heart failure, and reversal with ipratropium bromide. Am J Cardiol 1994; 73: 258-62.
11. Hammond MD, Bauer KA, Sharp JT, Rocha RD. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. Chest 1990; 98: 1091-4.
12. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. Circulation 1992; 86: 909-18.
13. Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, Nakamura H, Hashimoto Y, Yokoyana M. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure. Chest 1994; 105: 355-9.
14. MacParland M, Krishnan B, Wang Y, Gallagher C. Respiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 467-72.
15. Evans SA, Watson L, Hawkins M, Cowley AJ, Johnston IDA, Kinnear WJM. Respiratory muscle strength in chronic heart failure. Thorax 1995; 50: 625-8.
16. Roberts WC, Siegel RJ, Mc Manus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. Am J Cardiol 1987; 60: 1340-55.
17. Faggiano P, D'Aloia A, Simoni P, et al. Effects of body position on the carbon monoxide diffusing capacity in patients with chronic heart failure: relation to hemodynamic changes. Cardiology 1998; 89: 1-7.
18. Mancini D, Ferraro N, Nazzaro D, Chance B, Wilson J. Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:30:39

with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 492-8.
19. Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, et al. Forze dei muscoli scheletrici e respiratori nello scompenso cardiaco cronico. G Ital Cardiol 1993; 23: 759-66.
20. Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, et al. Heart failure-related myopathy: clinical and pathophysiological insights. Eur Heart J 1999; 20: 1191-200.
21. Stassijns G, Lysens R, Decramer M. Peripheral and respiratory muscles in chronic heart failure. Eur Respir J 1996; 9: 2161-7.
22. 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.
23. Witt C, Borges A, Haake H, Reindl I, Kleber F, Baumann G. Respiratory muscle weakness and normal ventilatory drive in dilatative cardiomyopathy. Eur Heart J 1997; 18: 1322-8.
24. 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.
25. Sullivan M, Higginbotham M, Cobb F. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. Circulation 1988; 77: 552-9.
26. Hagberg J, Coyle E, Carroll J, et al. Exercise hyperventilation in patients with McArdle's disease. J Appl Physiol 1982; 52: 991-4.
27. Wilson JR, Mancini DM, Ferraro N, et al. Effect of dichloroacetate on the exercise performance of patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1464-9.
28. Coats A, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Circulation 1992; 85: 2119-31.
29. Davey P, Meyer T, Coats A, et al. Ventilation in chronic heart failure: effects of physical training. Br Heart J 1992; 68: 473-7.
30. Marzo KP, Wilson JR, Mancini DM. Effects of cardiac transplantation on ventilatory response to exercise. Am J Cardiol 1992; 69: 547-53.
31. Hughes J, Glazier J, Rosenzweig D, et al. Factors determining the distribution of pulmonary blood flow in patients with raised pulmonary venous pressure. Clin Sci 1969; 37: 847-58.
32. Wada O, Asanoi H, Miyagi K, et al. Importance of abnormal lung perfusion in excessive exercise ventilation in chronic heart failure. Am Heart J 1993; 125: 790-8.
33. Uren N, Davies S, Irwin A, et al. Regional ventilation-perfusion mismatch and exercise capacity in chronic heart failure. (abstr) Circulation 1991; 84 (Suppl II): II-7.
34. Clark A, Poole-Wilson P, Coats A. Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1326-32.
35. Paterson D, Robbins P, Conway J. Changes in arterial plasma potassium and ventilation during exercise in man. Respir Physiol 1989; 78: 323-30.
36. Barlow C, Qayyum M, Davey P, et al. Effect of physical training on exercise-induced hyperkalemia in chronic heart failure. Circulation 1994; 89: 1144-52.
37. Cabanes L, Costes F, Weber S, et al. Improvement in exercise performance by inhalation of methoxamine in patients with impaired left ventricular function. N Engl J Med 1992; 326: 1661-5.
38. Uren N, Davies S, Jordan S, et al. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. Eur Heart J 1993; 14: 744-50.
39. Lindsay DC, Lovergrove CA, Dunn MJ, et al. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. Eur Heart J 1998; 19: 766-73.
40. Clark A, Poole-Wilson P, Coats A. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1092-102.
41. Supinski G, DiMarco A, Dibner-Dunlap M. Alteration in diaphragm strength and fatigability in congestive heart failure. J Appl Physiol 1994; 76: 2707-13.
42. Howell S, Maarek JM, Fournier M, Sullivan K, Zha W, Sieck G. Congestive heart failure: differential adaptation of the diaphragm and latissimus dorsi. J Appl Physiol 1995; 79: 389-97.
43. De Troyer A, Estenne M, Yernault J. Disturbance of respiratory muscle function in patients with mitral valve disease. Am J Med 1980; 690: 867-73.
44. Musch T. Elevated diaphragmatic blood flow during submaximal exercise in rats with chronic heart failure. Am J Physiol 1993; 265: H721-H726.
45. Aubier M, Trippenbach T, Roussos C. Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. J Appl Physiol 1981; 51: 499-508.
46. Nava S, Ambrosino N, Crotti P, Fracchia C, Rampulla C. Recruitment of some respiratory muscles during three maximal inspiratory manoeuvres. Thorax 1993; 48: 702-7.
47. Wilson JR, Mancini DM, McCully K, et al. Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with near infrared spectroscopy in patients with heart failure. Circulation 1989; 80: 1668-74.
48. Aldrich T, Spiro P. Maximal inspiratory pressure: does reproducibility indicate full effort? Thorax 1995; 50: 40-3.
49. Hamnegard CH, Wragg SD, Mills GH, et al. Clinical assessment of diaphragm strength by cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves. Thorax 1996; 51: 1239-42.
50. Bellemare F, Grassino A. Effects of pressure and timing of contraction on human diaphragmatic fatigue. J Appl Physiol 1982; 53: 1190-5.
51. Granton J, Naughton M, Benard D, Liu P, Goldstein R, Bradley T. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 277-82.
52. Tikunov B, Mancini D, Levine S. Changes in myofibrillar protein composition of human diaphragm elicited by congestive heart failure. J Mol Cell Cardiol 1996; 28: 2537-41.
53. Hughes PD, Polkey MI, Harris ML, Coats AJS, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in chronic heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 529-34.
54. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, et al. Paired phrenic nerve stimuli for the detection of diaphragm fatigue. Eur Respir J 1997; 10: 1859-64.
55. Mancini D, Henson D, LaManca J, Levine S. Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 972-81.
56. Chua TP, Anker SD, Coats AJ. Inspiratory muscle strength is a determinant of maximum oxygen consumption in chronic heart failure. Br Heart J 1995; 74: 381-5.
57. Mancini D, Donchez L, Levine S. Acute unloading of the work of breathing extends exercise duration in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 590-6.
58. Messner-Pellenc P, Prefault C. Is pulmonary function a limiting factor during exercise in patients with chronic heart failure? Heart Failure 1994; 10: 206-24.
59. Harrington D, Clark A, Chua T, et al. Effect of reduced muscle bulk on the ventilatory response to exercise in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1997; 80: 90-3.
60. Mancini D, Henson D, LaManca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. Circulation 1995; 91: 320-9.