

静脈閉塞近赤外分光法による下腿 血流予備能評価：運動耐容能との 関連

Calf Flow Reserve Measured by Venous-Occlusion Near-Infrared Spectroscopy : Relationship to Exercise Tolerance

鱒坂 隆一
松田 光生
渡辺 重行^{*1}
山口 巖^{*1}
外山 昌弘^{*2}

Ryuichi AJISAKA, MD, FJCC
Mitsuo MATSUDA, MD, FJCC
Shigeyuki WATANABE, MD^{*1}
Iwao YAMAGUCHI, MD, FJCC^{*}

Abstract

Objectives. The correlations between calf flow reserve evaluated with venous-occlusion near-infrared spectroscopy, air plethysmography or skin laser Doppler flowmetry were investigated in patients with cardiovascular diseases. The relationships to exercise tolerance during upright bicycle exercise were also examined.

Methods. The calf flow reserve (blood flow after 5 min of arterial occlusion/basal blood flow) evaluated by the above three methods and peak oxygen uptake (peak $\dot{V}O_2$) on bicycle exercise were measured in 24 male patients (mean age 65.0 ± 7.7 years, left ventricular ejection fraction $24 - 86\%$).

Results. There was a good correlation between flow reserve by near-infrared spectroscopy (8.0 ± 3.8) and air plethysmography (7.9 ± 3.1 ; $r = 0.90$). However, there was a weak correlation between flow reserve by near-infrared spectroscopy and skin laser Doppler flowmetry (3.4 ± 1.7 ; $r = 0.42$). There was a good correlation between flow reserve by near-infrared spectroscopy and peak $\dot{V}O_2$ ($r = 0.69$), or flow reserve by air plethysmography and peak $\dot{V}O_2$ ($r = 0.53$). However, there was no significant correlation between flow reserve by skin laser Doppler flowmetry and peak $\dot{V}O_2$ ($r = 0.18$).

Conclusions. Calf flow reserve evaluated by venous-occlusion near-infrared spectroscopy relates to the flow reserve in the muscle tissue and is minimally affected by the flow reserve in the skin. The flow reserve in the muscle tissue is related to exercise tolerance, but the flow reserve in the skin is not, in patients with cardiovascular diseases.

J Cardiol 2001 Oct; 38(4): 203 - 209

Key Words

Cardiovascular disease
Exercise (tolerance)

Blood flow (skin, calf reactive hyperemia)
Spectrum analysis (near-infrared spectroscopy)

はじめに

近赤外分光法は生体透過性の良い近赤外光を利用し、その特定波長の吸光度とその光の吸収体の濃度とが直線関係にあるという Lambert-Berr の法則により、皮下 2 - 3 cm の組織におけるヘモグロビン・ミオグロ

ビンの濃度を非侵襲的に評価することが可能であり、四肢においては骨格筋の血液量の変化を評価することができる^{1,3)}。

組織における血液量は動脈側からの流入血液量と静脈側の流出血液量により決定されるので、当該組織より中枢側の静脈閉塞を行うことにより組織の(流入)血

筑波大学 体育科学系, ^{*1}臨床医学系内科学循環器: 〒305 - 8574 茨城県つくば市天王台 1 - 1 - 1; ^{*2}筑波記念病院 内科, 茨城 Institute of Health and Sport Sciences, ^{*1}Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki; ^{*2}Department of Internal Medicine, Tsukuba Memorial Hospital, Ibaraki

Address for correspondence: AJISAKA R, MD, Institute of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ten-odai 1 - 1 - 1, Tsukuba, Ibaraki 305 - 8574

Manuscript received April 17, 2001; revised June 5, 2001; accepted June 6, 2001

流量が評価可能と考えられ、実際、プレチスモグラフィにおいて応用されている⁴⁾。Edwardsら⁵⁾、Hommaら⁶⁾は健常人を対象に静脈閉塞下における安静時前腕血流量指標を近赤外分光法により測定し、それが静脈閉塞プレチスモグラフィによる測定値と極めて良好な正相関があることを報告しており、静脈閉塞法は近赤外分光法による組織血流量の評価にも有用であると考えられる。しかし、近赤外分光法により測定される組織血流量は皮膚と筋肉両方の血流量を含むと考えられるので、いずれをより反映するかを検討する必要がある。

心不全患者においては下腿の血管拡張予備能が低下していること、その低下と運動耐容能の低下に関連があることが知られている⁷⁾。この関連は前者が主に筋肉の血管拡張予備能を測定していることを前提としているが、筋肉と皮膚それぞれの血管拡張予備能と運動耐容能との検討はなされていない。また、両者の関連に左心機能の良否が関与するかも明らかではない。

本研究の目的は、1) 静脈閉塞近赤外分光法による下腿血流予備能を評価し、それが筋肉および皮膚血流予備能のいずれとより強く関連しているか、2) 筋肉および皮膚の血流予備能と自転車エルゴメーター運動による運動耐容能および左心機能との関連について心疾患患者を対象として明らかにすることにある。

対象と方法

1. 対象

症状の安定している男性心疾患患者24例を対象とした。平均年齢は 65.0 ± 7.7 (53-77)歳であった。左室造影法から得られた左室駆出分画は24-86%に分布し、診断の内訳は陳旧性心筋梗塞9例、拡張型心筋症1例、心臓弁膜症2例(僧帽弁逆流1例、大動脈弁逆流1例)、冠血行再建術または経皮的・経管的冠動脈形成術により冠動脈に有意狭窄の消失した狭心症4例、治療により良好にコントロールされている冠攣縮性狭心症4例および冠動脈造影上、器質的・機能的狭窄を認めない胸痛症候群4例であった。

対象の中には心機能低下例も含まれていたが、全例外来通院中であり、明らかな心不全症状を有する例はなかった。陳旧性心筋梗塞9例の内訳は前壁梗塞3例、下壁梗塞5例、前壁兼下壁梗塞1例であり、冠動脈病変罹患枝数は3枝病変1例、2枝病変4例、1枝病変4

例であった。運動負荷試験において、胸痛あるいはST下降により中止となった症例は、あらかじめ対象から除外した。服薬は中止せず、以下の測定を施行した。

2. 方法

1) 血流量測定

静脈閉塞近赤外分光法による下腿の組織血流量指標の測定には島津製作所製OM-200を用い、臥位にて測定探触子を下腿腓腹筋部中央に装着した。本装置は送光部と2カ所の受光部の距離が4cmであり、皮下2cmの深さまでの血液量変化を測定できるとされている。Fig. 1に静脈閉塞近赤外分光法による下腿血流量指標測定の実例を示す。大腿部の静脈閉塞により下腿の血液量を反映する総ヘモグロビン・ミオグロビン濃度が増加する。これは組織への流入血液を反映する酸素化ヘモグロビンの増加によるが、時間経過に伴い組織における酸素消費が生じ脱酸素化ヘモグロビンの増加を生じる。したがって、酸素消費に伴う脱酸素化ヘモグロビンの増加が始まる前の総ヘモグロビン・ミオグロビン濃度の増加のスロープから血流量指標を測定した。

静脈閉塞近赤外分光法による組織血流量の評価と比較するために、プレチスモグラフィ法により同部位の組織血流量を測定した。使用装置はエアプレチスモグラム(APG-1000, ACI Medical製)である。本法は下腿全体を特製のビニールの袋で覆い、あらかじめその内圧が10mmHgになるように空気を注入しておき、静脈閉塞により下腿の容積が増加すると袋の内圧が変化することをもとに血流量を計る仕組みである。血流量を同時に測定したカフ法による平均血圧で除してコンダクタンスも算出した。

皮膚血流量はレーザードップラー血流計(ALF21, Advance製)を用いて測定探触子を下腿腓腹筋部中央に装着し、連続的に測定した。

近赤外分光法およびプレチスモグラフィによる血流量の測定時には大腿部にカフを装着し、40-60mmHgで加圧し、静脈閉塞を施行した。皮膚血流の測定時には静脈閉塞は施行しなかった。本法では皮膚の表在の小血管の血流を測定しているため、静脈閉塞を施行すると、血流がほぼ消失するからである。

下腿血流予備能は反応性充血法により評価した。す

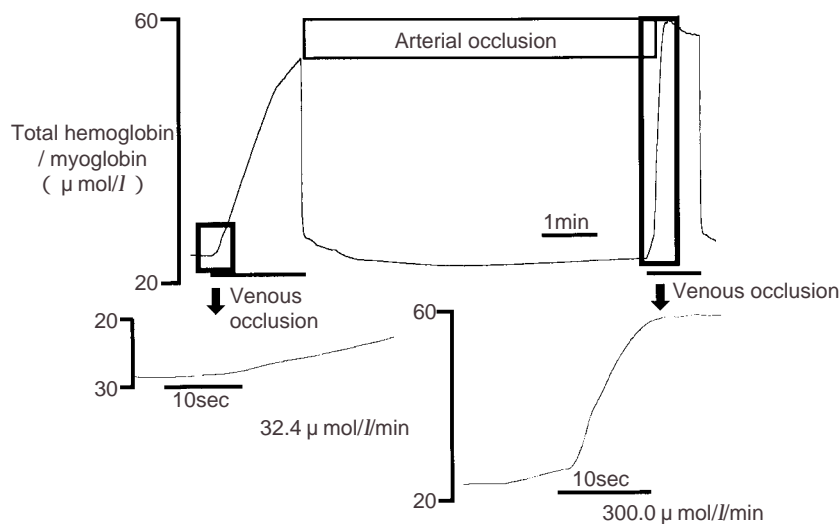


Fig. 1 Calf flow reserve measured by venous-occlusion near-infrared spectroscopy in a patient with previous myocardial infarction

Upper: The calf blood flow index was calculated from the slope of the total hemoglobin/myoglobin concentration-time relationship during venous occlusion before and after a 5-minute thigh occlusion by a cuff inflated to more than 50 mmHg over systolic blood pressure (arterial occlusion).

Lower: The calf flow reserve was evaluated by reactive hyperemia (hyperemic flow index after arterial occlusion/basal flow index before arterial occlusion). The basal flow index was 32.4 μmol//min, the hyperemic flow index was 300.0 μmol//min, and the calf flow reserve was 9.26 (300.0/32.4) in this patient.

なわち、大腿に装着したカフを収縮期血圧より 50 mmHg 高い圧で 5 分間阻血し、その後急速に解除して反応性充血血流量を測定し、前値に対する血流量の増加度で評価した[下腿血流予備能 = 反応性充血血流量(指標) / 基礎血流量(指標)]。カフの加圧および加圧解除にはいずれも Hokkanson 製 rapid cuff inflator を用いた。

8 例については、静脈閉塞近赤外分光法による下腿血流予備能の再現性を検討した。10 分間の安静臥床をはさんで測定を反復して両者を比較すると非常に良好な一致をみた(2 回目の下腿血流予備能測定値 = 0.996 × 1 回目の下腿血流予備能測定値 - 0.106, $r^2 = 0.938$)。

2) 運動負荷試験

下腿血流量測定終了後、座位自転車エルゴメーター (Lode 製 CORIVAL 400) に移動し、10 W/min の症候限界多段階漸増心肺運動負荷試験を施行した。運動負荷試験は室温 23 - 25 °C のもとで、短パンツ着用下で行った。呼気ガス分析はミナト医科学製 RM-300 を用い、breath-by-breath 法により、分時換気量、酸素摂取量および炭酸ガス排泄量を測定し、最高酸素摂取量を運動耐容能の指標とした。

3) 統計処理

測定値は平均 ± 標準偏差で示し、2 つの測定値間の相関の検討には単回帰分析を用いて検討し、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 下腿血流予備能と下腿皮膚血流予備能

Fig. 2 に静脈閉塞近赤外分光法による下腿血流予備能とエアプレチスモグラフィーによる下腿血流予備能およびレーザー Doppler 血流計による下腿皮膚血流予備能の関連を示す。

静脈閉塞近赤外分光法による下腿血流予備能は、エアプレチスモグラフィーによるそれと $r = 0.90$ の極めて良好な正の直線相関が認められた (Fig. 2 - 左)。一方、皮膚の血流予備能とは $r = 0.42$ の弱い正の相関を示すとどまった (Fig. 2 - 右)。また、皮膚の血流予備能はすべての例において静脈閉塞近赤外分光法による血流予備能より小さい値をとった。

2. 下腿血流予備能と運動耐容能

Fig. 3 に運動耐容能の指標である最高酸素摂取量と静脈閉塞近赤外分光法による下腿血流予備能の関連を示す。両者間には $r = 0.69$ の比較的良好的な正相関が認

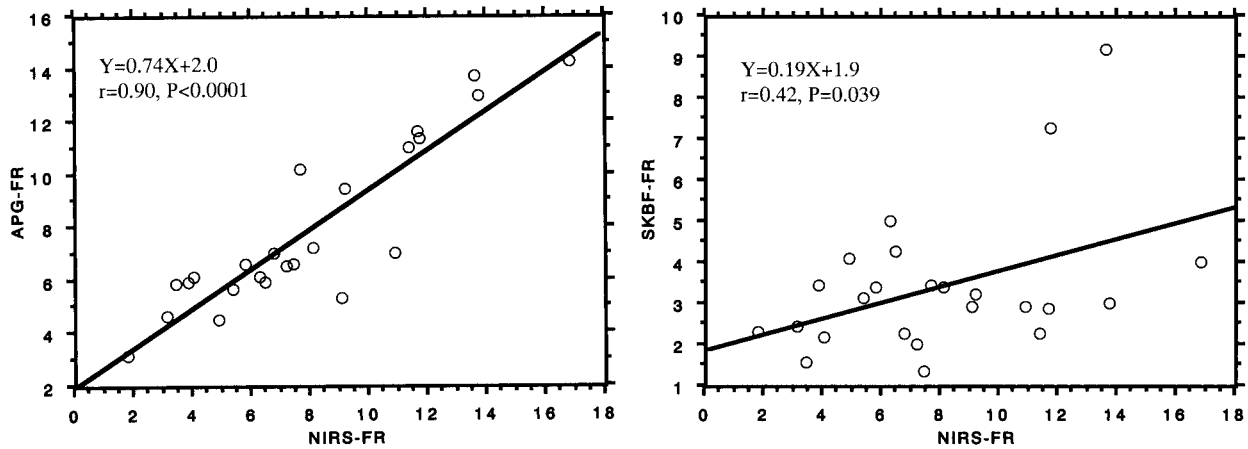


Fig. 2 Relationship between calf flow reserve measured by near-infrared spectroscopy and by air plethysmography(left) and relationship between calf flow reserve measured by near-infrared spectroscopy and by skin laser Doppler flowmetry(right)

APG-FR = calf flow reserve by air plethysmography; NIRS-FR = calf flow reserve by venous-occlusion near-infrared spectroscopy; SKBF-FR = calf skin flow reserve by laser Doppler flowmetry.

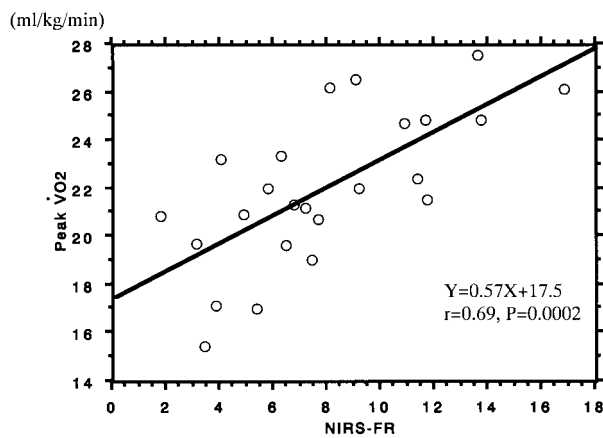


Fig. 3 Relationship between calf flow reserve measured by near-infrared spectroscopy and peak oxygen uptake

Peak $\dot{V}O_2$ = peak oxygen uptake. Other abbreviation as in Fig. 2.

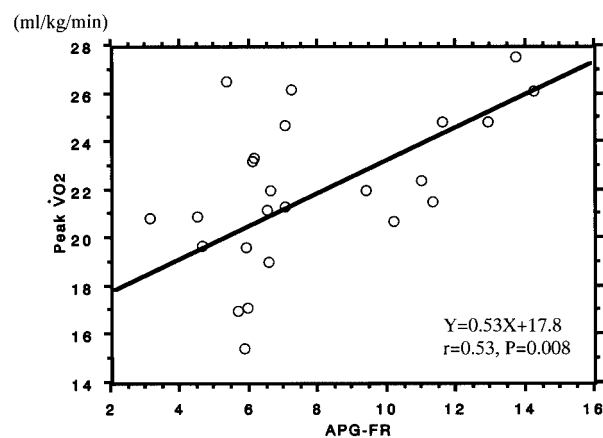


Fig. 4 Relationship between calf flow reserve measured by air plethysmography and peak oxygen uptake

Abbreviations as in Figs. 2, 3.

められた。

Fig. 4に最高酸素摂取量とプレチスモグラフィーによる下腿血流予備能との関連を示す。両者間には $r = 0.53$ の有意な正相関が認められた。血流予備能の代わりに阻血後の反応性充血血流量またはコンダクタンスを用いて最高酸素摂取量との関連を検討すると、それぞれ $r = 0.62$ 、 $r = 0.62$ のより良好な関連が認められた。

Fig. 5に最高酸素摂取量と下腿皮膚の血流予備能と

の関連を示す。両者間には有意の関連が認められなかった($r = 0.18$)。

3. 下腿血流予備能と左心機能

下腿血流予備能と左室駆出分画の間には有意の関連が認められなかった(静脈閉塞近赤外分光法による下腿血流予備能: $r = 0.21$ 、プレチスモグラフィーによる下腿血流予備能: $r = 0.14$ 、下腿皮膚の血流予備能: $r = 0.10$ 、すべて有意差なし)。

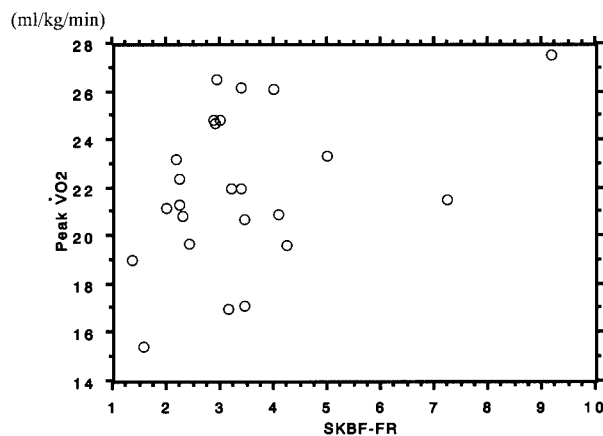


Fig. 5 Relationship between calf skin flow reserve measured by laser Doppler flowmetry and peak oxygen uptake
Abbreviations as in Figs. 2, 3.

考 察

1. 血流量(指標)評価の方法

静脈閉塞による組織血液量の増加は初期には動脈血液の流入によるが、時間経過とともに組織での酸素消費に伴う静脈血の増加が加わる。そこで、本研究では、組織での酸素消費による脱酸素化ヘモグロビンの増加が始まる前の総ヘモグロビン・ミオグロビン濃度増加を血流量指標の測定に用いることとした。ミオグロビンの酸素親和性は非常に強いので、安静時における総ヘモグロビン・ミオグロビン濃度の変化は総ヘモグロビン濃度の変化、すなわち血液量を反映するとみなしてよいが、動脈を5分間阻血すると、ミオグロビンの脱酸素化が生じるので、阻血解除後の酸素化ヘモグロビンの変化にはミオグロビンの酸素化変化が混在していることが予想される^{8,9)}。しかし、総ヘモグロビン・ミオグロビン濃度の変化には細胞内のミオグロビンの酸素化状態の影響はないので、阻血後であっても、血流量指標として用いることは妥当と考えられる。

近赤外分光法は測定部位の皮脂厚の影響を受ける¹⁰⁾。また、探触子の装着部位の差異によっても微妙に測定値が変化する可能性もある¹¹⁾。したがって、異なる個人間の測定値の比較には注意を要する。しかし、同一個人内での血流予備能の評価は妥当と考えられる。

プレチスモグラフィーの方法としてはストレイン

ゲージ法を用いるのが一般的であるが、本研究ではエア法を用いた。本研究で用いたエア法はNicolaidisら¹²⁾により考案・開発されたものであるが、本法は下腿全体の変化を評価している点で近赤外分光法およびレーザードップラー法とは異なる点は注意を要する。しかし、本法とストレインゲージ法との比較において良好な相関($r = 0.77$)があることが報告されている¹³⁾。

2. 皮膚血流の関与

近赤外分光法、プレチスモグラフィーのいずれからでも、得られる血流量(指標)には筋肉および皮膚両方が含まれる。Manciniら¹⁴⁾は健康人において近赤外分光法とレーザードップラー血流計により前腕の血流量を同時評価し、近赤外分光法シグナルの変化に皮膚血流の変化は影響を与えないと報告している。本研究では下腿反応性充血において近赤外分光法のそれに皮膚の寄与は両者間の相関が $r^2 = 0.18$ であったことからおよそ2割にとどまると推定され、およそ8割は筋肉の反応性充血を反映していると考えられた。

3. 運動耐容能および左心機能との関連

下腿筋肉血流予備能と運動耐容能指標である最高酸素摂取量との間には正の相関が認められた。この結果は従来の心疾患患者を対象とした報告とも一致している。すなわち、Jondeauら⁷⁾は心不全患者において、下腿の反応性充血血流量と最高酸素摂取量との間に正の相関($r = 0.58$)があることを報告しており、同様に、Hattoriら¹⁵⁾は心筋梗塞患者において、下腿の反応性充血血流量と最高酸素摂取量との間に正相関($r = 0.54$)があることを示している。

心不全患者においては骨格筋の萎縮をはじめとする骨格筋の異常が運動耐容能低下に関与することが知られている¹⁶⁻¹⁸⁾。また心不全患者では下腿の筋肉血流予備能が低下しており、下腿の血管拡張予備能と運動耐容能との関連が指摘されている¹⁹⁻²¹⁾。今回の対象は心不全症状を有さず、左室駆出分画も広い範囲に分布していた。しかし、下腿血流予備能と左室駆出分画の間にはまったく関連が認められなかったことから、下腿の血管拡張予備能と運動耐容能との関連は左心機能の良否とは関係なく生じると理解される。

前述したように、心疾患患者の運動耐容能の低下には身体的脱調節に伴う骨格筋の萎縮、機能低下が重要

な役割を果たす¹⁶⁻¹⁸⁾。身体的脱調節は下腿血流予備能の低下をももたらし、低下した下腿血流予備能は運動時の骨格筋血流の増加を制限して運動耐容能低下に関与することが考えられる。したがって、下腿血流予備能の改善はこれらの患者における運動耐容能の改善に寄与することが予想される。事実、Harringtonら²²⁾は、骨格筋の筋肉量と下腿の反応性充血血液量が正常に維持されれば、高度の左室機能低下があっても運動耐容能が正常に維持されることを示している。

一方、下腿皮膚血流予備能と運動耐容能指標である最高酸素摂取量との間には有意の関連が認められなかった。皮膚の血管は体温調節に重要な役割を有して

おり、その血管拡張能は熱ストレスが付加されるような長時間の運動や暑熱環境下での運動では運動耐容能により強く関連する可能性があるが²³⁾、通常の室温下での短い時間の運動では運動耐容能に関連しないものと考えられる。

結 論

静脈閉塞近赤外分光法を用いた反応性充血法による下腿血流予備能は、皮膚血流の影響をほとんど受けず、選択的な下腿筋肉血流予備能を反映し、運動耐容能と密接な関連を有する。

要 約

目 的: 近赤外分光法における総ヘモグロビン・ミオグロビン濃度は当該組織の血液量を反映するが、静脈閉塞を併用すれば組織血流量指標の評価が可能である。そこで静脈閉塞近赤外分光法による血流予備能評価が、筋肉、皮膚のいずれの血流予備能を反映するかを検討し、さらにそれと運動耐容能との関連を検討した。

方 法: 対象は男性心疾患患者24例(平均年齢 65.0 ± 7.7 歳, 左室駆出分画24-86%)であった。下腿腓腹筋上に近赤外分光法, エアプレチスモグラフィ(エアプレチスモ)および皮膚血流測定用レーザードップラー血流計(レーザードップラー)の探触子を装着し, 大腿を5分間阻血した後の血流量あるいは血流量指標を前値で除して血流予備能を評価した。運動耐容能は座位エルゴメーターを用いて症候限界心肺運動負荷における最高酸素摂取量により評価した。

結 果: 静脈閉塞近赤外分光法による下腿血流予備能(8.0 ± 3.8)は, エアプレチスモによるそれ(7.9 ± 3.1)とは $r = 0.90$ の良好な正相関が認められたが, レーザードップラーによるそれ(3.4 ± 1.7)とは弱い相関にとどまった($r = 0.42$)。静脈閉塞近赤外分光法, エアプレチスモおよびレーザードップラーによる下腿血流予備能と最高酸素摂取量との相関係数は, それぞれ $r = 0.69, 0.53, 0.18$ であり, 静脈閉塞近赤外分光法による下腿血流予備能はエアプレチスモによるそれと同様, 運動耐容能指標と良好な正の相関が認められたが, レーザードップラーによる下腿血流予備能は運動耐容能指標と有意の関連を認めなかった。

結 論: 静脈閉塞近赤外分光法による下腿血流予備能は, 皮膚血流の影響をほとんど受けず, 選択的な下腿筋肉血流予備能を反映し, 運動耐容能と密接な関連を有する。

J Cardiol 2001 Oct; 38(4): 203-209

文 献

- 1) Hampson NB, Piantadosi CA, Jobsis-Vander Vliet FF: Near infrared optical monitoring of cat skeletal muscle during hypercapnia. *Adv Exp Med Biol* 1986; **200**: 523-530
- 2) Seiyama A, Hazeki O, Tamura M: Noninvasive quantitative analysis of blood oxygenation in rat skeletal muscle. *J Biochem(Tokyo)* 1988; **103**: 419-424
- 3) Hampson NB, Piantadosi CA: Near infrared monitoring of human skeletal muscle oxygenation during forearm ischemia. *J Appl Physiol* 1988; **64**: 2449-2457
- 4) Whitney RJ: The measurement of volume changes in human limbs. *J Physiol Lond* 1953; **121**: 1-27
- 5) Edwards AD, Richardson C, van der Zee P, Elwell C, Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Reynolds EO: Measurement of hemoglobin flow and blood flow by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1993; **75**: 1884-1889
- 6) Homma S, Eda H, Ogasawara S, Kagaya A: Near-infrared estimation of O₂ supply and consumption in forearm muscles working at varying intensity. *J Appl Physiol* 1996; **80**: 1279-1284
- 7) Jondeau G, Katz SD, Toussaint JF, Dubourg O, Monrad

J Cardiol 2001 Oct; 38(4): 203-209

- ES, Bourdarias JP, LeJemtel TH: Regional specificity of peak hyperemic response in patients with congestive heart failure: Correlation with peak aerobic capacity. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 1399 - 1402
- 8) Mole PA, Chung Y, Tran TK, Sailasuta N, Hurd R, Jue T: Myoglobin desaturation with exercise intensity in human gastrocnemius muscle. *Am J Physiol* 1999; **277**: R173 - R180
- 9) Wilson JR, Mancini DM, McCully K, Ferraro N, Lanoce V, Chance B: Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with near-infrared spectroscopy in patients with heart failure. *Circulation* 1989; **80**: 1668 - 1674
- 10) 弘原海剛, 木村 稯, 大島秀武, 宮本忠吉, 田中繁宏, 藤本繁夫: ランプ負荷運動に伴う近赤外分光法(NIRS)の筋内酸素動態の検討: 評価方法の試作と運動能力との関連について. *体力科学* 1999; **48**: 125 - 136
- 11) 三浦 哉, McCully K, Nioka S, Chance B: 骨格筋酸素動態を測定する上での functional Near Infrared Imaging 装置の有効性. *体力科学* 2000; **49**: 211 - 216
- 12) Nicolaides AN, Christopoulos D, Vasdekis S: Progress in the investigation of chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg* 1989; **3**: 278 - 292
- 13) Comerota AJ, Harada RN, Eze AR, Katz ML: Air plethysmography: A clinical review. *Int Angiol* 1995; **14**: 45 - 52
- 14) Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR: Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol* 1994; **77**: 2740 - 2747
- 15) Hattori T, Sumimoto T, Yuasa F, Kaida M, Jikuhara T, Hikosaka M, Sugiura T, Iwasaka T: Influence of intrinsic limb vasodilator capacity on exercise tolerance in patients with recent myocardial infarction. *Am Heart J* 1996; **132**: 593 - 598
- 16) Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, Wilson JR: Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; **85**: 1364 - 1373
- 17) Miyagi K, Asanoi H, Ishizaka S, Kameyama T, Wada O, Seto H, Sasayama S: Importance of total leg muscle mass for exercise intolerance in chronic heart failure. *Jpn Heart J* 1994; **35**: 15 - 26
- 18) Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, Coats AJS: Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1758 - 1764
- 19) Zelis R, Flaim SF: Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; **24**: 437 - 459
- 20) Sullivan MJ, Hawthorne MH: Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; **38**: 1 - 22
- 21) Katz SD: The role of endothelium-derived vasoactive substances in the pathophysiology of exercise intolerance in patients with congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; **38**: 23 - 50
- 22) Harrington D, Anker SD, Coats AJS: Preservation of exercise capacity and lack of peripheral changes in asymptomatic patients with severely impaired left ventricular function. *Eur Heart J* 2001; **22**: 392 - 399
- 23) Rowell LB: Central circulatory adjustments to dynamic exercise. *in Human Cardiovascular Control*. Oxford University Press, New York-Oxford, 1993; pp 162 - 203