



*REDAKTOR DZIAŁU
dr n. med.
Sebastian Szmit,
I Katedra i Klinika
Kardiologii
Warszawski
Uniwersytet
Medyczny
oraz Klinika
Onkologii
Wojskowy Instytut
Medyczny
w Warszawie
e-mail: s.szmit@
gmail.com*

Optymalny sposób wyznaczenia wysiłkowego progu beztlenowego jest kwestią dyskusyjną. Istnieje kilka definicji oceny i interpretacji inwazyjnych pomiarów stężenia kwasu mlekowego. Nieinwazyjne metody wykorzystują analizę gazów oddechowych. Najstarsze metody to ocena wzrostu RER , VE/VO_2 oraz $P_{ET}O_2$. Definicje te zależą od regularności oddechów oraz chemowrażliwości receptorów układu oddechowego. Metoda oznaczania progu beztlenowego wykorzystująca skomputeryzowaną analizę regresji krzywych wydalania CO_2 (VCO_2) i pochłaniania O_2 (VO_2) nazywana jest V-slope. Posiada ona znaczące zalety względem innych. Metoda V-slope skierowana jest na kluczowy mechanizm progu beztlenowego, tj. buforowanie kwasu mlekowego poprzez HCO_3^- . Okazuje się, że tak wyznaczony AT koreluje z pomiarami inwazyjnymi kwasu mlekowego. Analiza AT poprzez V-slope zgodnie z obserwacjami Gitt i wsp. umożliwia skuteczną wentylacyjną ocenę osób zdrowych oraz pacjentów z chorobami serca i płuc.

Sebastian Szmit

Jak najlepiej wyznaczyć wentylacyjny próg beztlenowy?

Sebastian Szmit, Paweł Balsam, Agata Achramowicz, Grzegorz Opolski

Adres:

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sebastian Szmit

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

oraz Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

e-mail: s.szmit@gmail.com

Definicja progu beztlenowego

Wysiłkiem tlenowym nazywamy taki poziom intensywności wysiłku, kiedy energia wykorzystywana podczas pracy mięśni pochodzi głównie z przemian tlenowych, a więc przede wszystkim ze spalania tłuszczów. Wysiłek beztlenowy charakteryzuje się tym, że energia uzyskiwana jest ze spalania glukozy (glikogenu) przy niedoborze lub braku tlenu, takie przemiany powodują wzrost stężenia mleczanów i zmiany pH. **Nadmiar CO₂ jest generowany, gdy wzrasta stężenie kwasu mlekowego podczas wysiłku.** Wynika to z buforowania nadmiaru [H⁺] za pomocą HCO₃⁻. Wysiłek mieszany ma miejsce wtedy, gdy energia jest uzyskiwana z procesów tlenowych i beztlenowych, co powoduje również wzrost stężenia mleczanów we krwi. Próg tlenowy jest to najwyższa wartość obciążenia, przy której zachodzi równowaga pomiędzy produkcją i utylizacją mleczanu, czyli jego stężenie waha się w granicach ±0,5 mmol/l. Jest to strefa wysiłku tlenowego.

Próg beztlenowy (mleczanowy, anaerobowy, anaerobe threshold, AT) jest to taka intensywność wysiłku, po przekroczeniu której stężenie mleczanów we krwi zaczyna systematycznie (czasem gwałtownie) wzrastać. Wysiłek tlenowy przechodzi wówczas w mieszany i dalej w beztlenowy. Wraz ze wzrostem stężenia kwasu mlekowego, dochodzi do buforowania pH za pomocą HCO₃⁻ oraz do wzrostu VCO₂. Wynikiem tego jest zmiana relacji VO₂ i VCO₂, która leży u podstaw każdej metody wyznaczania AT na podstawie oceny wymiany gazowej. Starsze (stosowane od lat 1976-84) tradycyjne metody wyznaczania AT opierają się na wzrokowej ocenie graficznych wykresów [1-5]:

a) ekwiwalentów oddechowych [6]: VE/VCO₂, VE/VO₂; kryterium: płaska lub obniżająca się krzywa VE/VO₂ zaczyna się unosić, podczas gdy krzywa VE/VCO₂ nie zmienia się lub opada (ryc. 1B, 2B).

b) końcowowydechowego stężenia gazów: końcowowydechowego PCO₂ (P_{ET}-CO₂), końcowo-wydechowego PO₂ (P_{ET}O₂); kryterium: krzywa P_{ET}-CO₂ jest stała lub delikatnie narasta, podczas gdy P_{ET}O₂ z płaskiej lub opadającej przechodzi we wznoszącą (ryc. 1C, 2C).

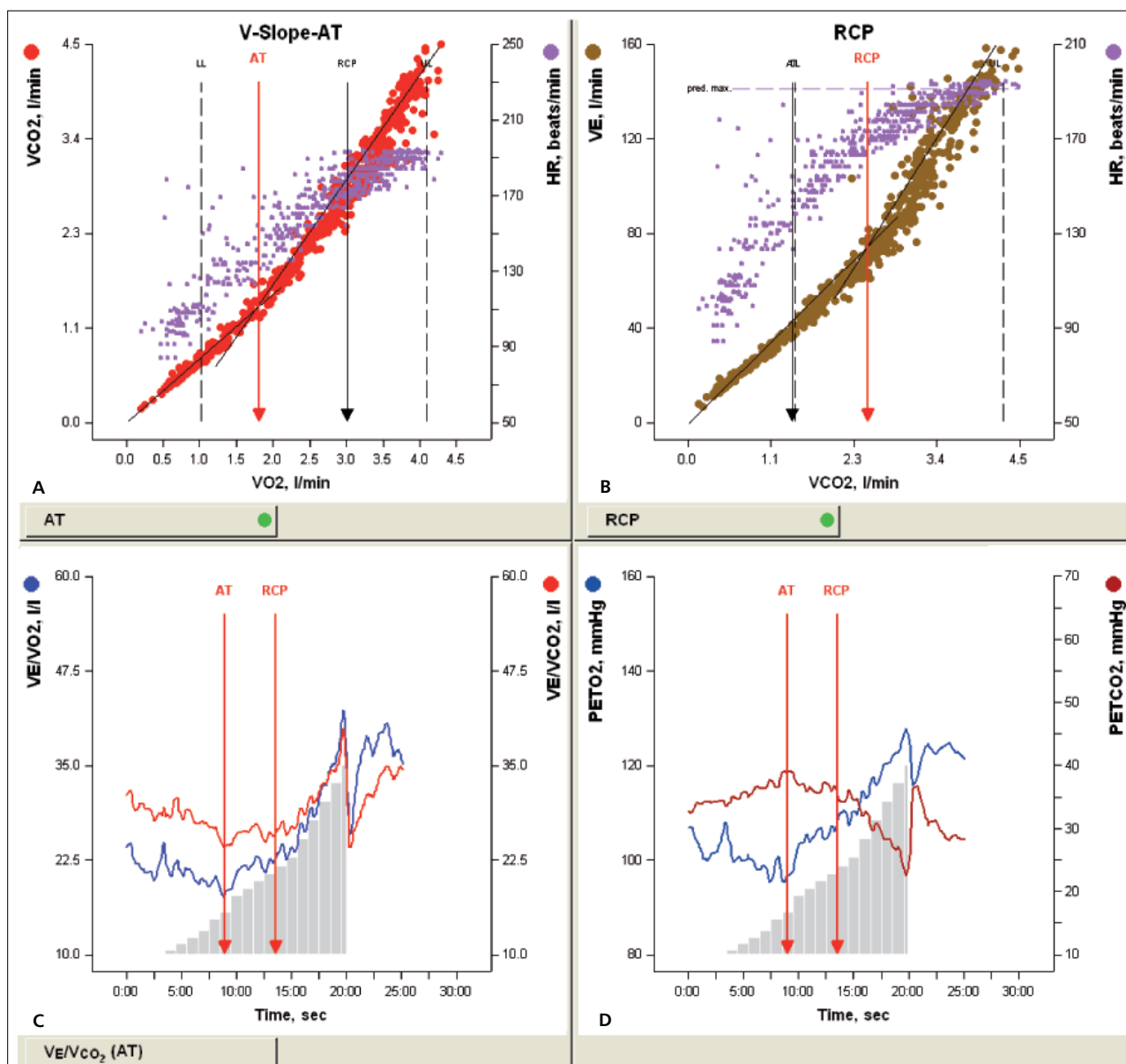
c) współczynnika wymiany oddechowej: RER vs czas; kryterium: płaska lub delikatnie wznosząca krzywa wskaźnika pracy RER staje się bardziej dodatnia.

V-slope lepszy niż inne definicje

Opisane powyżej metody są często niedokładne, ponieważ zależą od odpowiedzi oddechowej na kwasicę metaboliczną, która rozwija się zawsze powyżej punktu AT. Zmiany pracy układu oddechowego wynikające z innej przyczyny niż wzrost produkcji CO₂ mogą wpływać na wyznaczenie AT lub nawet maskować ten moment. Jednocześnie, w grupie chorych, u których wrażliwość chemoreceptorów jest zmniejszona (np. u osób z POChP, otyłych lub w populacji osób zdrowych), spodziewana odpowiedź wentylacyjna może nie wystąpić.

Zależność pomiędzy VCO₂ i VO₂, jest pierwotnie metaboliczna i niewrażliwa na zmiany oddechowe, zmienia się ona znacznie wolniej niż z oddechu na oddech. Na początku wysiłku o narastającym obciążeniu wydalanie CO₂ narasta w przybliżeniu liniowo wraz z pochłanianiem O₂ aż do punktu AT. Po przekroczeniu progu beztlenowego VCO₂ narasta bardziej stromo w stosunku do VO₂.

Stworzono metodę służącą oznaczaniu progu beztlenowego AT wykorzystującą skomputeryzowaną analizę regresji krzywych wydalania CO₂ (VCO₂) vs pochłaniania O₂ (VO₂). Powyższa metoda wykrywa początkową fazę nadmiaru CO₂ wygenerowanego podczas buforowania [H⁺]. Została ona nazwana V-slope [7] (ryc. 1A, 2A). **Pojawienie się nadmiaru CO₂ w odpowiedzi na akumulację kwasu mlekowego jest podstawowym zjawiskiem**



RYCINA 1

Definicje oceny progu beztlenowego (anaerobe threshold, AT): **A.** Wg V-slope; **C.** Wg ekwiwalentu VE/VO_2 ; **D.** Wg $P_{ET}O_2$ vs $P_{ET}CO_2$. Przypadek pacjenta, u którego punkt AT jest identyczny wg wszystkich definicji. **B.** Definicja i sposób wyznaczenia punktu kompensacji wentylacyjnej (respiratory compensation point, RCP) – czasami mylony z AT.

stwierdzanym w czasie analizy gazów oddechowych. Analiza zależności VCO_2 vs VO_2 odnosi się do tego bezpośrednio.

Definicja V-slope jest z założenia bardziej dokładna w ocenie AT, ponieważ:

1) V-slope wykorzystuje zjawisko podwyższonej produkcji CO_2 jako rezultat buforowania kwasu mlekowego, skierowana jest zatem na kluczowy mechanizm progu beztlenowego;

2) zmienne wykorzystane w analizie V-slope są poddane mniejszym wpływom zmian w wentylacji niezwiązanych z przepływem CO_2 ;

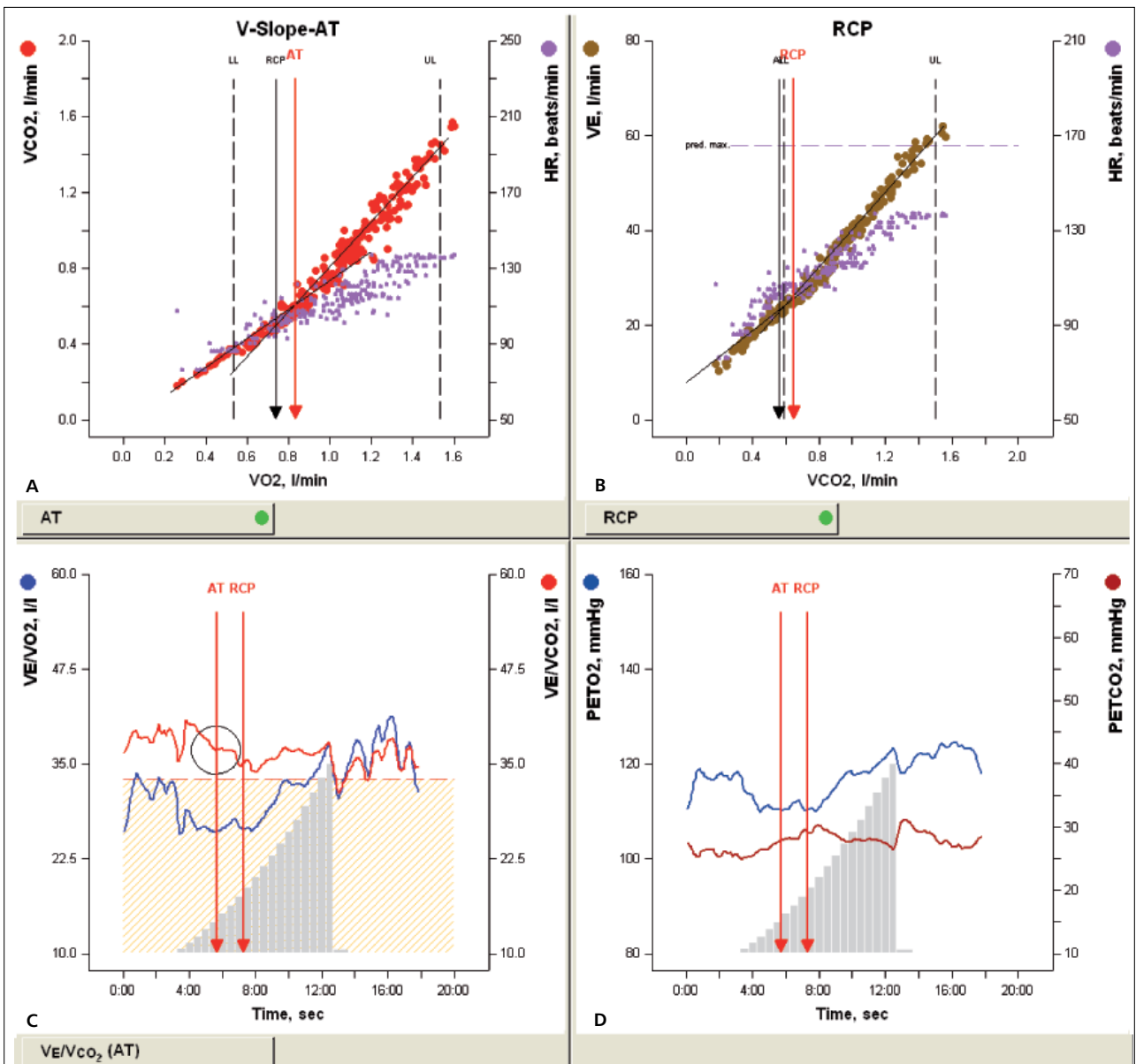
3) mimo że VE jest ściśle związane z przepływem CO_2 , jest wiele sytuacji, w których odpowiedź oddechowa może

być opóźniona w stosunku do odpowiedzi metabolicznej (np. w przypadku otyłości, zwężenia dróg oddechowych, obniżonej wrażliwości chemoreceptorów – metody opierające się na zmianach VE są nieskuteczne w powyższych sytuacjach).

Oceniając AT należy pamiętać, że zmiana kąta V-slope nie może być konsekwencją hiperwentylacji. Dlatego wyznaczając AT metodą V-slope trzeba obserwować, czy ten punkt pokrywa się z niskimi wartościami VE/VO_2 i $P_{ET}O_2$ (przed ich wzrostem) i nie jest związany ze wzrostem VE/VCO_2 oraz spadkiem $P_{ET}CO_2$. Należy pamiętać, że może nie być bezpośredniego fizjologicznego związku pomiędzy faktycznym stężeniem kwasu mlekowego w surowicy a wentylacyjnym AT z uwagi na wpływ sposobu oddychania na wiarygodność AT [8]. Z powodu

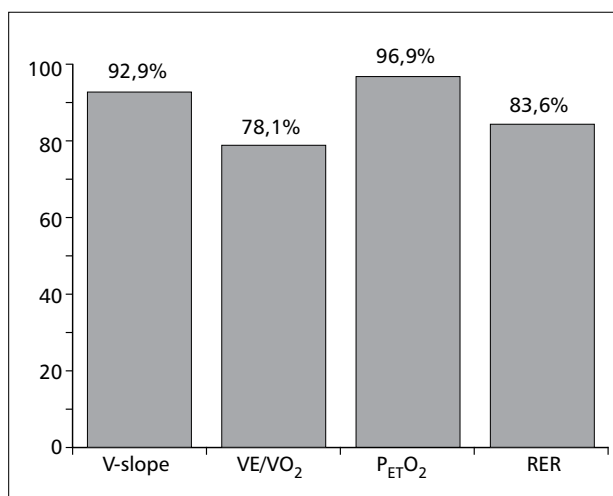
TABELA 1 Tradycyjne metody wyznaczania AT na podstawie oceny wymiany gazowej

Wykres	Parametry	Kryterium
Ekwiwalentów oddechowych	VE/VCO_2 , VE/VO_2	Płaska lub obniżająca się krzywa VE/VO_2 zaczyna się unosić, podczas gdy krzywa VE/VCO_2 nie zmienia się lub opada
Końcowydechowego stężenia gazów	Końcowydechowego PCO_2 ($P_{ET}CO_2$), końcowydechowego PO_2 ($P_{ET}O_2$)	Krzywa $P_{ET}CO_2$ jest stała lub delikatnie narasta, podczas gdy $P_{ET}O_2$ z płaskiej lub opadającej przechodzi we wznoszącą
Współczynnika wymiany oddechowej	$RER = VCO_2/VO_2$ vs czas	Płaska lub delikatnie wznosząca krzywa wskaźnika pracy RER staje się bardziej dodatnia
Krzywa regresji wydalania CO_2 (VCO_2) vs pochłaniania O_2 (VO_2)	VO_2 vs VCO_2	Po przekroczeniu progu beztlenowego VCO_2 narasta bardziej stromo w stosunku do VO_2



RYCINA 2

Definicja oceny progu beztlenowego (anaerobe threshold, AT) u typowego pacjenta z niewydolnością serca w III klasie wg NYHA. Punkt AT wg V-slope (A) nie pokrywa się z definicją wg ekwiwalentu VE/VO_2 (C) oraz wg $P_{ET}O_2$ vs $P_{ET}CO_2$ (D). (B) Definicja punktu kompensacji wentylacyjnej (respiratory compensation point, RCP) – obniżony (przesunięty w lewo).



RYCINA 3

Odsetek możliwych do określenia punktów AT wg 4 podstawowych definicji w populacji osób z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, osób zdrowych lub z chorobami płuc, na podstawie Gitt i wsp.

zmniejszonej czułości obwodowych chemoreceptorów wyniki mogą być fałszywie dodatnie. Dotyczy to chorych z przewlekłą hiperwentylacją (rzc. 2), wysiłkową hipoksemią oraz z POChP [9,10]. U tych osób należy przeprowadzić dodatkowe badania kliniczne.

Metoda V-slope jest obecnie najbardziej popularna, choć nie ma jednoznacznego dowodu klinicznego na wyższość tej metody nad innymi [11]. Gitt i wsp. [12] przeanalizowali 128 testów wysiłkowych sercowo-płucnych w bardzo zróżnicowanej populacji chorych z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, chorobami płuc w przebiegu HIV oraz u osób zdrowych. Celem analizy była skuteczność oceny wentylacyjnego AT wg różnych definicji (rzc. 3). Typowy wzrost końcowowydechowego PO₂ (124/128 [96,9%]) oraz metoda V-slope (119/128 [92,9%]) były najskuteczniejszymi metodami dla identyfikacji AT. Charakterystyczny wzrost VE/VO₂ lub RER=VCO₂/VO₂ były skuteczne w rozpoznaniu AT u zdecydowanie mniej licznej populacji różnych chorych, odpowiednio 100/128 (78,1%) rozpoznań wg VE/VO₂ oraz 107/128 (83,6%) dla RER. W badanej populacji tylko w części badań (86/128 [67,2%]) wynik ergospirometrii umożliwił identyfikację AT wg wszystkich 4 definicji. W przypadku 24/128 badań (19,8%) próg AT był możliwy do określenia wg 3 definicji. W 15/128 badań (11,7%) tylko 2 definicje umożliwiały ocenę AT. Te obserwacje są bardzo istotne, bowiem wg kryteriów Wassermana i wsp. [13] w diagnostyce różnicowej duszności wysiłkowej prawidłowa ocena progu beztlenowego AT w wielu przypadkach umożliwia wykluczenie istotnej choroby płuc.

Punkt kompensacji oddechowej (RCP)

RCP jest punktem kompensacji oddechowej dla kwasicy metabolicznej. Powyżej niego VE narasta szybciej niż VCO₂, co jest oznaką hiperwentylacji. W tej fazie zmiany

VCO₂ nie odzwierciedlają już jedynie zmian metabolicznych i buforowych w tkankach. Jeżeli RCP jest ustalony, można go przenieść na krzywą VCO₂ vs VO₂. Następnie można go wykorzystać jako górną granicę dla obliczenia AT. **Pewna grupa pacjentów, zwłaszcza z POChP może nie osiągnąć RCP.**

Jeżeli w pomiarach oddechowych jest wiele zakłóceń, a w punkcie AT jest bardzo mała zmiana nachylenia krzywej VO₂-VCO₂, to wówczas istnieje pewne prawdopodobieństwo, że RCP można zidentyfikować jako AT (ryc. 1D, 2D). Tak wyznaczone punkty AT (które rzeczywiście są RCP) cechują się relatywnie wysokimi stężeniami kwasu mlekowego i w piśmiennictwie są dowodem na niedoskonałość wyznaczonego AT [14].

Zmienność VCO₂

Jeden z typów nieregularności w zależności VCO₂ vs VO₂, jest wywołany fluktuacjami VCO₂, które mają znane fizjologiczne pochodzenie. Opisane fluktuacje mogą pojawić się w każdym momencie, co może znacząco wpłynąć na precyzję wyznaczania AT nawet przy zastosowaniu dodatkowego filtra cyfrowego. Powyższe wariacje ściśle korelują z fluktuacjami P_{ET}CO₂ oraz wydają się być związane z nieregularnymi zmianami VE. Zmiany ciśnienia parcjalnego CO₂ (PaCO₂) we krwi tętniczej wywołują zmiany transportu CO₂ z płuc drogą naczyń żylnych. Można to opisać następującym równaniem:

$$\delta VCO_2 = [\beta] \times (HR \times SV) \times \delta PaCO_2$$

w którym δVCO_2 oznacza zmianę w transporcie CO₂ z płuc; $[\beta]$ – rozpuszczalność CO₂ w krwi, $HR \times SV$ – pojemność minutową serca (częstość rytmu serca \times objętość wyrzutowa), a $\delta PaCO_2$ – zmiany PaCO₂.

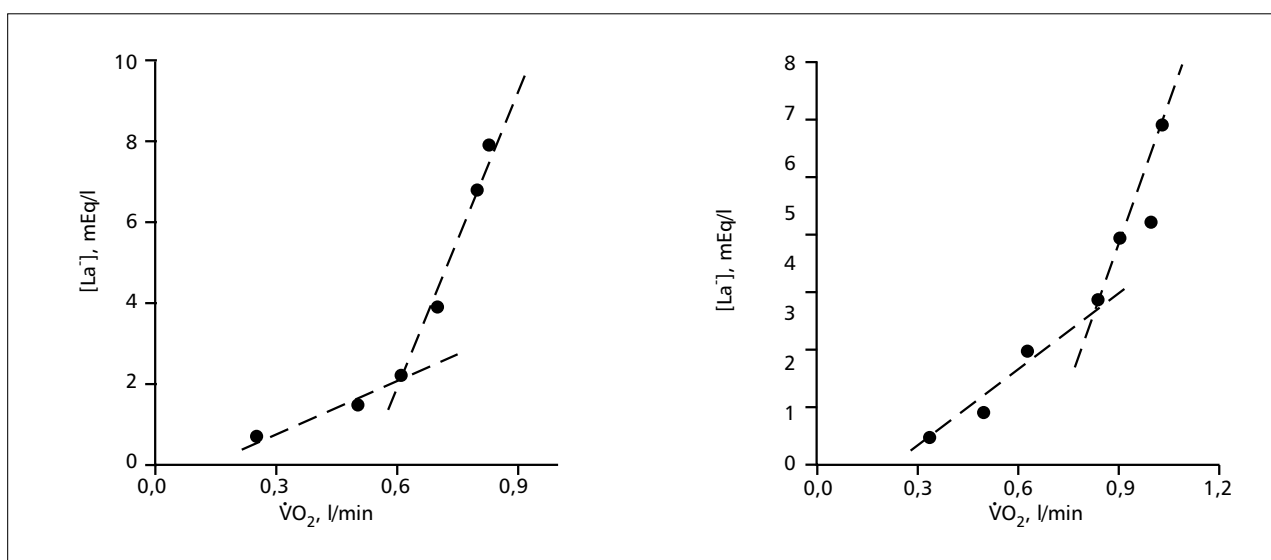
Podczas wysiłku PaCO₂ i P_{ET}CO₂ nie są równe [15,16]. Wywołana wentylacją zmiana PaCO₂ jest przybliżona do zmiany P_{ET}CO₂. Powyższe zmiany CO₂ nie mają odzwierciedlenia w krwi żyłnej krążenia dużego, ponieważ są tłumione przez wpływ objętościowy ludzkiego ciała. Dlatego też zmiana w transporcie CO₂ z płuc (wzór powyżej) może być dodana do zmierzonego VCO₂ w celu uzyskania najbardziej wiarygodnej ilości CO₂ transportowanego z tkanek do płuc oraz dla komputerowego wygładzenia krzywej VCO₂.

V-slope: optymalny punkt przecięcia

Jeśli AT metodą V-slope jest wyznaczony komputerowo [17], wówczas błąd poszukiwania optymalnego punktu przecięcia jest nieistotny [18]. Wyznaczony 95% przedział ufności dla tak wyznaczonego AT mieści się w zakresie od $\pm 0,05$ do $\pm 0,10$ l/min, co dało średnią wartość $\pm 0,07$ l/min lub $\pm 3,8\%$ wartości VO₂ w punkcie przecięcia. **AT jest najtrudniejszy do interpretacji, gdy gwałtowny wzrost VE opóźnia przyrost VO₂. Metoda V-slope nie traci na jakości przy braku odpowiedzi VE.**

TABELA 2 Historyczne definicje progu mleczanowego (beztlenowego)

Autor, rok	Charakterystyczna cecha definicji	Definicja
Hughson-Green, 1982	Stała wartość	Bezwzględna wartość stężenia kwasu mlekowego we krwi 2 mmol/l
Kindermann, 1979	Stała wartość	Bezwzględna wartość stężenia kwasu mlekowego we krwi 4 mmol/l
Sjodin, 1981		
Wasserman, 1973	Wartość spoczynkowa i wysiłkowa	Początkowy wzrost stężenia kwasu mlekowego we krwi powyżej wartości spoczynkowej
Davis, 1976		
Aunola Rusko, 1984	Nagły wzrost	Punkt, powyżej którego następuje nagły wzrost stężenia kwasu mlekowego we krwi
Caiozzo, 1982	Systematyczny wzrost	Punkt, powyżej którego następuje systematyczny wzrost stężenia kwasu mlekowego we krwi
Davis, 1986	Przed wzrostem	Obciążenie wysiłkiem, które poprzedza wzrost stężenia kwasu mlekowego we krwi



RYCINA 4

Inwazyjna bezpośrednia ocena progu beztlenowego na podstawie liniowej zależności stężenia mleczanu $[La^-]$ względem pochłaniania tlenu ($\dot{V}O_2$) u pacjenta z niewydolnością serca (po lewej – obniżony AT) oraz pacjenta z POChP (po prawej – prawidłowy AT).

Inwazyjna ocena AT

Kwestią sporną jest, czy obiektywnie inwazyjnie oceniony AT to wzrost kwasu mlekowego śródkomórkowego, śródmiąższowego czy w krwi obwodowej. Na pewno wzrost stężenia mleczanów we krwi obwodowej jest najłatwiejszy do oceny. Określenie punktu wzrostu mleczanów wymaga jednak pobrania wielu próbek krwi. Podczas testu wysiłkowego co 2 minuty pobiera się krew tętniczą, kapilarną (włośniczkową), krew arterializowaną (nakłucie opuszki palca dłoni) [19-21]. Na przestrzeni lat stworzono wiele definicji tzw. progu mleczanowego, które zmieniały się i wskazywały na różne punkty (tab. 2). Obecnie wykorzystuje się trzy modele matematyczne, których wykorzystanie w opinii wielu ekspertów daje rzeczywistą ocenę LT:

1) mleczan $[La^-]$ w liczbach bezwzględnych w funkcji liniowej względem $\dot{V}O_2$ (ryc. 4);

2) logarytm z $[La^-]$ względem logarytmowi $\dot{V}O_2$ [22] – zmiana kąta nachylenia krzywej wskazuje LT;

3) wykreślenie krzywej $[La^-] = a + b[\exp](c\dot{V}O_2)$ i punkt LT jest zidentyfikowany jako punkt, gdzie tangens kąta nachylenia wynosi 1,0 [23].

Bishop i wsp. [24] przeanalizowali kilka różnych modeli oceny LT. W każdym z uzyskanych wyników istniała silna zależność z ogólną wydolnością wysiłkową badanych, ale był ogromny rozrzut wyników, jeśli chodzi o LT podawany w wartościach bezwzględnych. Tokmakidis i wsp. [25] uzyskali podobne obserwacje, stwierdzili również, że inwazyjne pomiary stężenia kwasu mlekowego nie dają możliwości jednoznacznego określenia LT jako jednego ścisłego punktu, można mówić raczej o pewnym skomplikowanym procesie przechodzenia przemian tlenowych w beztlenowe.

TABELA 3 Porównanie wentylacyjnego progu beztlenowego (AT) z progiem mleczanowym (LT)

	Próg mleczanowy	Wentylacyjny próg beztlenowy
Trudność oceny	++	++
Powtarzalność	+/-	+
Swoistość pomiaru	++	++++
Błąd pomiaru	++++	++
Zależność od protokołu testu wysiłkowego	++	++
Zależność od doświadczenia badacza	++	++
Przydatność praktyczna	+	+++
Przydatność kliniczna i naukowa	+	+++

V-slope a pomiary biochemiczne

Ze względu na powolny wzrost stężenia kwasu mlekowego na progu beztlenowym w badaniach biochemicznych nad kwasem mlekowym [26] do identyfikacji progu mleczanowego (lactate threshold, LT) wykorzystano punkt, w którym zaczyna się wzrost stężenia mleczanów we krwi tętniczej. **Współcześnie punkt LT jest definiowany jako stężenie kwasu mlekowego o 0,5 mEq/l wyższe niż tzw. przedpróg (prethreshold) lub stężenie wyjściowe.** Punkt AT ustalony za pomocą metody V-slope wg pracy Beavera wypadał w momencie średniego wzrostu stężenia kwasu mlekowego o 0,50 mEq/l, a średnie obniżenie HCO_3^- wynosiło 0,3 mEq/l poniżej wyjściowego stężenia. Wskazuje to na wysoką skuteczność AT wymiany gazowej ocenionego metodą V-slope w ustalaniu LT określanego tętnicznymi stężeniami kwasu mlekowego [27]. Udowodniono dużą przydatność kliniczną wentylacyjnego AT w porównaniu z progiem określanym na podstawie bezpośredniego pomiaru mleczanów (tab. 3).

Podsumowanie

Wentylacyjny próg beztlenowy jest parametrem oceniającym submaksymalną wydolność fizyczną, jest powtarzalny, obiektywny, niezależny od motywacji pacjenta. Rekomendacje [28] amerykańskich towarzystw naukowych (American Thoracic Society/American College of Chest Physicians) zalecają nieinwazyjną ocenę AT poprzez wykorzystanie metody V-slope lub ekwiwalentu wentylacyjnego (VE/VO_2), a najlepiej poprzez wykorzystanie obu metod, gdy co najmniej $\text{RER}=1$ (co minimalizuje błąd oceny) [29,30].

Piśmiennictwo:

1. Wasserman K: The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129, Suppl.: S35-S40.
2. Wasserman K, Whipp BJ, Koyal S, Beaver WL: Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973, 35: 236-243.

3. Caiozzo VJ, Davis JA, Ellis JF, Azus JE, Vandagriff R, Prietto CA, McMaster WC: A comparison of gas exchange indices used to detect the anaerobic threshold. *J Appl Physiol* 1982, 53: 1184-1189.
4. Davis JA, Frank MH, Whipp BJ, Wasserman K: Anaerobic threshold alterations caused by endurance training in middle-aged men. *J Appl Physiol* 1979, 46: 1039-1046.
5. Davis JA, Vodak P, Wilmore JH, Vodak J, Kurtz P: Anaerobic threshold and maximal aerobic power for three modes of exercise. *J Appl Physiol* 1976, 41: 544-550.
6. Reinhard U, Muller PH, Schmelling RM: Determination of anaerobic threshold by ventilation equivalent in normal individuals. *Respiration* 1979, 38: 36-42.
7. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986, 60 (6): 2020-2027.
8. Ozcelik O, Ward SA, Whipp BJ: Effect of altered body CO_2 stores on obstructive pulmonary gas exchange dynamics during incremental exercise in humans. *Exp Physiol* 1999, 84: 999-1011.
9. Belman MJ, Epstein LJ, Doornbos D, Elashoff JD, Koerner SK, Mohsenifar Z: Noninvasive determinations of the anaerobic threshold reliability and validity in patients with COPD. *Chest* 1992, 102: 1028-1034.
10. Montes de Oca M, Celli BR: Respiratory muscle recruitment and exercise performance in eucapnic and hypercapnic severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 880-885.
11. Dickstein K, Barvik S, Aarland T, Snapinn S, Karlsson J: A comparison of methodologies in detection of the anaerobic threshold. *Circulation* 1990, 81 (1 Suppl): II38-II46.
12. Gitt AK, Winter UJ, Fritsch J, Pothoff G, Sedlak M, Ehmanns S, Ostmann H, Hilger HH: Comparison of four different methods for respiratory determination of the anaerobic threshold in normal people, and heart- and lung patients. *Z Kardiol* 1994, 83 Suppl 3: 37-42.
13. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ: „Normal Value” chapter 7 in: „Principles of Exercise Testing and Interpretation” fourth edition, 2005 by Lippincott and Wilkins”.
14. Green HJ, Hughson RL, Orr GW, Ranney DA: Anaerobic threshold, blood lactate, and muscle metabolites in progressive exercise. *J Appl Physiol* 1983, 54: 1032-1038.
15. Wasserman K, Van Kessel AL, Burton GG: Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol* 1967, 22: 71-85.
16. Whipp BJ, Wasserman K: Alveolar-arterial gas tension differences during graded exercise. *J Appl Physiol* 1969, 27: 361-365.
17. Orr GW, Green HJ, Hughson RL, Bennet GW: A computer linear regression model to determine ventilatory anaerobic threshold. *J Appl Physiol* 1982, 52: 1349-1352.

18. Snedecor GW, Cochran WG: Statistical Methods (7th ed.). Ames: Iowa State Univ. Press, 1980.
19. Robergs RA, Chwalbinska-Moneta J, Mitchell JB, Pascoe DD, Houmard J, Costill DL: Blood lactate threshold differences between arterialized and venous blood. *Int J Sports Med* 1990, 11: 446-451.
20. McLoughlin P, Popham P, Linton RA, Bruce RC, Band DM: Use of arterialized venous blood sampling during incremental exercise tests. *J Appl Physiol* 1992, 73: 937-940.
21. Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ: Mechanisms and patterns of blood lactate increase during exercise in man. *Med Sci Sports Exerc* 1986, 18: 344-352.
22. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: Improved detection of lactate threshold during exercise using a log-log transformation. *J Appl Physiol* 1985, 59: 1936-1940.
23. Hughson RL, Weisiger KH, Swanson GD: Blood lactate concentration increases as a continuous function in progressive exercise. *J Appl Physiol* 1987, 62: 1975-1981.
24. Bishop D, Jenkins DG, Mackinnon LT: The relationship between plasma lactate parameters, W_{peak} and 1-h cycling performance in women. *Med Sci Sports Exerc* 1998, 30: 1270-1275.
25. Tokmakidis SP, Leger LA, Piliandis TC: Failure to obtain a unique threshold on the blood lactate concentration curve during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998, 77: 333-342.
26. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: Improved detection of lactate threshold during exercise using a log-log transformation. *J Appl Physiol* 1985, 59: 1936-1940.
27. Caiozzo VJ, Davis JA, Ellis JF, Azus JE, Vandagriff R, Prietzo CA, MaMaster WC: A comparison of gas exchange indices used to detect the anaerobic threshold. *J Appl Physiol* 1982, 53: 1184-1189.
28. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jan 15; 167 (2): 211-77.
29. Weisman IM, Zeballos RJ: Integrative approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. In: Weisman IM, Zeballos RJ editors. *Progress in respiratory research. Vol. 32. Clinical exercise testing.* Basel, Switzerland: Karger; 2002. p. 300-322.
30. Zeballos RJ, Weisman IM: Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994, 15: 193-213.