

## La Neurostimolazione Spinale nella Sindrome X Cardiaca

Gregory Angelo Sgueglia (MD), Antonella Spinelli (MD), Eliano Pio Navarese (MD), Alfonso Sestito (MD), Sima Sandric (MD), Gaetano Antonio Lanza (MD)

Istituto di Cardiologia

Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

### Riassunto

La sindrome X cardiaca (SX), classicamente definita dalla triade (1) angina prevalentemente da sforzo, (2) sottoslivellamento  $\geq 1$  mm del tratto ST durante test da sforzo e (3) coronarie indenni all'angiografia, riconosce due componenti patogenetiche principali: una disfunzione dei piccoli vasi coronarici e un'alterata sensibilità nocicettiva cardiaca. La prognosi dei pazienti con SX è eccellente, tuttavia un certo numero di essi presenta episodi di angina fortemente invalidanti e refrattari alla terapia farmacologica massimale. In una significativa proporzione di questi pazienti si è dimostrata efficace la neurostimolazione spinale (SCS), una tecnica antalgica per il controllo del dolore cronico intrattabile mediante la stimolazione elettrica del midollo spinale. Nei pazienti con SX la SCS ha dimostrato effetti favorevoli sui risultati del test da sforzo, sui sintomi clinici e sulla qualità di vita, mentre la stimolazione nervosa transcutanea (TENS), una tecnica di neuromodulazione ritenuta simile alla SCS, ha determinato un miglioramento del flusso coronarico in questi pazienti. Si ritiene che nei pazienti con SX la SCS abbia effetti favorevoli mediante un miglioramento della funzione del microcircolo coronarico e una modulazione dei segnali implicati nell'origine, trasmissione e percezione del dolore cardiaco. Un recente follow-up ha dimostrato la sicurezza e la persistenza dell'efficacia a lungo termine della SCS nei pazienti con SX.

### Summary

Cardiac syndrome X (SX) which is classically defined by the triad (1) effort angina, (2)  $\geq 1$  mm ST-segment depression during exercise stress test and (3) normal coronary arteries at angiography, is characterised by two main pathogenetic components: microvascular dysfunction and enhanced sensitivity to cardiac pain. The prognosis of SX patients is excellent, however a certain number of them, present angina episodes invalidating and refractory to maximal drug therapy. Spinal cord stimulation (SCS), an antalgic technique for the control of chronic pain which implemented through the electrical stimulation of the spinal cord, has proven to be effective in a significant proportion of these patients. Indeed, in SX patients, SCS has shown favourable effects on exercise stress test results, on clinical symptoms and on quality of life, whereas transcutaneous nerve stimulation (TENS), a neuromodulation technique which is believed to be similar to SCS, has determined an improvement of coronary blood flow in these patients. In SX patients, SCS is considered to have favourable effects by improving the microcirculatory function and modulating of the signals involved in the origin, transmission and perception of cardiac pain. A recent follow-up has demonstrated the safety and the long-term persistence of the effectiveness of SCS in SX patients.

**Parole chiave:** Sindrome X cardiaca, Neurostimolazione spinale

**Key words:** Cardiac syndrome X, Spinal cord stimulation

### La neurostimolazione spinale

La neurostimolazione spinale (o *spinal cord stimulation*, SCS) consiste nella stimolazione elettrica dei cordoni/corna posteriori del midollo spinale mediante un elettrocattetero introdotto nello spazio peridurale con lo scopo di controllare una sintomatologia dolorosa cronica, di solito refrattaria a trattamenti abituali.

La SCS è stata applicata per la prima volta per il

trattamento del dolore oncologico da Schealy et al.<sup>1</sup> Successivamente, alcuni studi hanno mostrato benefici sul dolore ischemico periferico causato da arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori<sup>2</sup>.

Proprio l'osservazione che alcuni pazienti con grave arteriopatia periferica ed associata malattia arteriosa coronarica, trattati con SCS in sede lombare per il dolore ischemico periferico, presentavano un incidentale miglioramento anche dei sintomi anginosi e dei segni di ischemia miocardica, ha suggerito la

possibilità di un suo impiego specifico nell'ambito della cardiopatia ischemica<sup>3</sup>. Così, Murphy et al. per primi hanno evidenziato come l'uso della SCS potesse essere utilizzato specificamente per migliorare il quadro sintomatologico di pazienti con angina pectoris refrattaria a terapia farmacologica<sup>4</sup>.

Da allora diversi studi hanno confermato come la SCS possa rappresentare un'opzione terapeutica efficace e soddisfacente per l'angina pectoris refrattaria in pazienti con malattia coronarica aterosclerotica ostruttiva<sup>5,6</sup>, facendo sì che essa sia stata di recente inserita nelle linee guida dell'American College of

Cardiology/American Heart Association sull'angina cronica stabile<sup>7</sup>, sebbene con classe di evidenza di efficacia IIb, a causa della mancanza di studi clinici in doppio cieco e controllati con placebo.

### Cenni sulla tecnica di impianto del neurostimolatore

L'impianto di un neurostimolatore viene eseguito in condizioni di sterilità e sotto profilassi antibiotica. Previa anestesia locale, viene punta la cute sovrastante la 5<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> vertebra toracica in modo da introdurre un elettrocattetero quadripolare nello spazio epidurale (Fig. 1), la cui punta viene avanzata, sotto guida fluoroscopica, sino a livello degli ultimi segmenti cervicali o i primi segmenti toracici, in corrispondenza dei quali vengono abitualmente convogliati gli stimoli nervosi dolorifici cardiaci<sup>8</sup>.

La posizione dell'elettrocattetero e i parametri di stimolazione (configurazione degli elettrodi, intensità di corrente, durata dell'impulso) vengono individualizzati e corrispondono, nel singolo paziente, a quelli che determinano una sensazione di lieve formicolio (parestesia) in corrispondenza della regione toracica

alla quale il paziente riferisce il dolore anginoso<sup>8</sup>. L'elettrocattetero viene quindi connesso, mediante un cavo di estensione tunnellizzato sotto cute, al neurostimolatore, il quale ha le dimensioni di un comune

pacemaker cardiaco e viene alloggiato in una tasca sottocutanea a livello addominale o della regione glutea (Fig. 1). Un telecomando esterno permette al paziente di accendere e spegnere lo stimolatore e regolare l'intensità sulla base dei propri sintomi e le proprie esigenze.

In diversi Centri l'impianto definitivo del neurostimolatore viene effettuato solo se il trattamento si rivela efficace in un periodo di pro-

va di 3-4 settimane. A tale scopo, l'elettrodo inserito nello spazio epidurale viene collegato inizialmente ad uno stimolatore portatile esterno mediante un cavo di estensione temporaneo, anch'esso esterno, e solo in caso di efficacia terapeutica durante il periodo di prova si procede all'impianto del neurostimolatore definitivo.

### Modalità di azione della neurostimolazione

Si ritiene che gli effetti favorevoli della SCS nell'angina pectoris derivino da due meccanismi principali, un effetto puramente antalgico ed un effetto anti-ischemico.

L'effetto di modulazione della sensibilità dolorifica da parte della SCS si basa sulla teoria dell'inibizione segmentale della trasmissione del dolore formulata da Melzack e Wall<sup>9</sup>, che postula l'esistenza di neuroni intermedi nella sostanza gelatinosa del midollo spinale in grado di modulare la trasmissione ai centri superiori degli impulsi dolorifici provenienti dalla periferia. L'attivazione di questi neuroni da parte della SCS favorirebbe questa inibizione garantendo il passaggio solo di stimoli con determi-

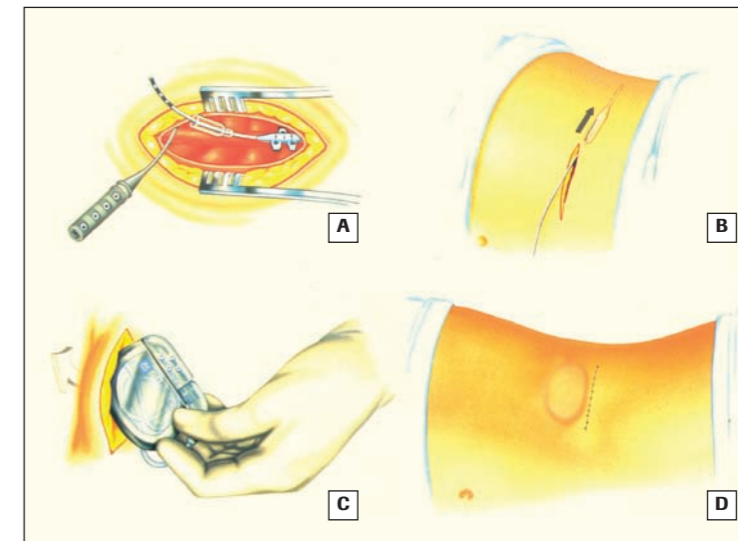


Fig. 1 - Aspetti tecnici dell'impianto di un neurostimolatore spinale.

**A)** Introduzione dell'elettrocattetero nello spazio epidurale e sua connessione con un cavo di estensione. **B)** Tunnellizzazione sottocute del cavo di estensione che viene connesso al neurostimolatore. **C-D)** Alloggiamento del neurostimolatore in una tasca sottocutanea.

nate caratteristiche di intensità e durata<sup>10</sup>. Altri dati, d'altro canto, suggeriscono che l'azione antalgica della SCS possa essere legata anche ad effetti modulatori indiretti sui centri corticali<sup>11</sup> ed alla liberazione di sostanze anti-algogene, quali le endorfine, nel sistema nervoso centrale<sup>12</sup> e a livello periferico<sup>13</sup>. Allo stesso tempo, diversi studi hanno riportato significativi effetti favorevoli della SCS sull'ischemia miocardica, come un miglioramento delle alterazioni ischemiche dell'ECG indotte dal test da sforzo<sup>14</sup> o dal pacing atriale<sup>15</sup> ed una riduzione del carico ischemico al monitoraggio ECG secondo Holter<sup>16</sup>. Studi con la tomografia a emissione di positroni (PET), inoltre, hanno evidenziato come la SCS possa favorire una redistribuzione del flusso coronarico subendocardico a vantaggio delle aree ischemiche<sup>17</sup>.

### Complicanze della neurostimolazione spinale

I dati della letteratura evidenziano concordemente che, in mani esperte, il rischio di complicanze connesso alla SCS è molto basso, se non insignificante<sup>8</sup>. Sebbene il rischio di danni meccanici, infezioni o emorragie a carico delle strutture intrarachidee siano teoricamente possibili, non risultano segnalate, al momento, casi di danni invalidanti, o comunque seri, dovuti all'impianto o al trattamento in sé.

Il rischio più rilevante maggiormente segnalato è quello di infezioni sottocutanee, a livello dell'inserzione del catetere o della tasca del neurostimolatore, che può richiedere l'espanto del catetere o del device. Una dislocazione (anche microdislocazione) dell'elettrodo spinale è relativamente frequente e può richiedere il suo riposizionamento in caso di perdita significativa di efficacia.

### La sindrome X cardiaca

La sindrome X cardiaca (SX) è caratterizzata classicamente da dolore toracico prevalentemente da sforzo, induzione al test ergometrico di sottoslivellamento del tratto ST indicativo di ischemia miocardica ed arterie coronarie normali all'angiografia<sup>18</sup>. Inoltre, la definizione prevede l'esclusione di altre specifiche patologie cardiache, come l'angina variante, le miocardiopatie e le cardiopatie valvolari<sup>19</sup>.

Da un punto di vista fisiopatologico, due sono le componenti che, in vario grado e con variabile associazione, contribuiscono a determinare il quadro della SX: una disfunzione microvascolare coronarica e un'umentata sensibilità nocicettiva cardiaca<sup>18</sup>. Diversi studi hanno documentato come una disfunzione dei piccoli vasi arteriosi coronarici abbia un ruolo patogenetico rilevante nella SX<sup>20</sup> (per cui si parla anche di *angina microvascolare*<sup>21</sup>), evidenziando una ridotta risposta a stimoli vasodilatatori (sia di tipo endotelio-indipendente<sup>22</sup> sia di tipo endotelio-dipendente<sup>23</sup>) e/o un'accentuata reattività a stimoli vasoconstrictori<sup>24</sup>. Diversi lavori hanno, inoltre, evidenziato alterazioni indicative di ischemia miocardica (come produzione di lattati<sup>25</sup> e anomalie della perfusione alla scintigrafia miocardica<sup>26</sup>) in un numero significativo di questi pazienti. Tuttavia, la distribuzione parcellare<sup>20</sup> e l'entità modesta dell'ischemia subendocardica, come evidenziato da studi con PET<sup>27</sup> e risonanza magnetica<sup>28</sup>, rendono difficile il rilevamento di significative alterazioni cinetiche del ventricolo sinistro all'ecocardiogramma durante i sintomi anginosi<sup>29</sup>.

D'altro canto, numerosi studi hanno chiaramente evidenziato come i pazienti con SX presentano un'umentata percezione dolorifica di stimoli cardiaci abitualmente non in grado di causare sintomi, come la stimolazione meccanica o elettrica delle camere cardiache o la somministrazione di alcune sostanze, come il dipiridamolo o la dobutamina, in assenza di chiari segni di ischemia<sup>30</sup>. La presenza di questa abnorme sensibilità dolorifica cardiaca può spiegare perché la presenza anche solo di segni lievi di ischemia miocardica possa causare sintomi spesso rilevanti in questi pazienti.

### L'angina refrattaria nella SX

Mentre la prognosi dei pazienti con SX, relativamente all'occorrenza di eventi cardiaci maggiori ed alla mortalità cardiovascolare, è eccellente e sovrapponibile a quella della popolazione generale, l'andamento dei sintomi nel follow-up è molto variabile<sup>31</sup>. Infatti, in molti pazienti una terapia farmacologia adeguata, basata sull'uso dei comuni farmaci anti-ischemici, e con la variabile associazione di farmaci alternativi (xantine, alfa-bloccanti, ACE-inibitori, statine, imipramina e, nelle donne, estrogeni), garantisce uno stile di vita sufficientemente adeguato<sup>19</sup>.

Un significativo numero di pazienti (10-20% circa), tuttavia, presenta un progressivo peggioramento dei sintomi nel corso del tempo che rende la qualità della vita notevolmente compromessa<sup>32</sup>. Questi pazienti presentano episodi anginosi frequenti, sempre più prolungati e scatenati da sforzi sempre meno intensi, insorgendo spesso anche a riposo e diventando sempre meno sensibili, o anche refrattari, alla terapia farmacologica. La frequenza e l'intensità degli episodi anginosi obbligano questi pazienti a frequenti visite mediche, indagini diagnostiche e ricoveri ospedalieri, determinando un elevato costo sociale della malattia<sup>18</sup>.

### La neurostimolazione spinale nella SX

L'impossibilità di controllare in modo soddisfacente la sintomatologia anginosa con terapia medica, ha suggerito l'impiego della SCS anche nelle forme refrattarie di angina dei pazienti con SX. Diversi studi hanno riportato effetti favorevoli della SCS in pazienti con SX, sebbene essi siano stati, in genere, non controllati e abbiano sempre necessariamente riguardato un limitato numero di pazienti.

Eliasson et al.<sup>33</sup> per primi hanno riportato un miglioramento dei risultati del test da sforzo al cicloergometro da parte della SCS in un gruppo di 12 pazienti con SX, sottoposti al test sia con neurostimolatore acceso sia con neurostimolatore spento. La SCS in questo studio determinava un incremento del carico di lavoro ( $108 \pm 22$  vs.  $96 \pm 21$  W,  $p < 0.001$ ), del tempo all'insorgenza dell'angina ( $5.4 \pm 2.2$  vs.  $2.7 \pm 1.9$  min,  $p < 0.01$ ), e del tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST ( $3.5 \pm 1.9$  vs.  $2.4 \pm 1.6$  min,  $p < 0.01$ ). Lanza et al.<sup>34</sup>, d'altro canto, sono stati i primi ad evidenziare un significativo effetto della SCS sui sintomi clinici e sulla qualità di vita di pazienti con SX refrattaria. In uno studio preliminare su 7 pazienti con angina ed arterie coronarie normali, infatti, la SCS determinava, ad un fol-

low-up medio di 7 mesi, rispetto alla valutazione basale, una significativa riduzione della frequenza settimanale degli episodi anginosi (da  $17.3 \pm 4$  a  $2.9 \pm 2.1$ ,  $p < 0.001$ ) e del consumo di nitrati sublinguali da  $16.3 \pm 12$  a  $1.8 \pm 1.2$ ,  $p < 0.005$ ), oltre ad un significativo miglioramento dello score della qualità di vita, valutato mediante una scala analogica visuale (da  $2.1 \pm 0.9$  a  $6.4 \pm 2.3$ ,  $p < 0.01$ ), e della capacità fisica, valutata mediante un questionario a scelte multiple (Fig. 2). Questi risultati si associavano ad un miglioramento dei risultati del test da sforzo, in modo analogo a quanto riportato da Eliasson et al.<sup>33</sup>, con aumento della capacità di esercizio ( $406 \pm 101$  vs.  $296$  sec,  $p < 0.05$ ) del tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST ( $426 \pm 142$  vs.  $261 \pm 134$  sec,  $p < 0.05$ ) e del tempo all'insorgenza dell'angina ( $403 \pm 174$  vs.  $223 \pm 165$  sec,  $p < 0.05$ ), rispetto a prima dell'impianto del neurostimolatore. Gli effetti favorevoli della SCS sono stati confermati dagli stessi autori in un successivo studio, con disegno crociato, nel quale 10 pazienti con SX, già in trattamento con SCS, sono stati randomizzati a sospendere o a continuare la SCS per 3 settimane,

con successivo passaggio all'altra condizione (riassunzione o sospensione del trattamento) per un ulteriore periodo di 3 settimane<sup>35</sup>. Sulla base di un diario dettagliato dei sintomi, è stato evidenziato come la SCS era associata ad una riduzione della frequenza ( $p = 0.01$ ), della durata ( $p = 0.02$ ), e dell'intensità ( $p = 0.01$ ) degli episodi anginosi, oltre ad una riduzione del consumo di nitrati sublinguali ( $p < 0.05$ ). La SCS determinava, inoltre, un mi-

glioramento della valutazione soggettiva della qualità di vita, valutata mediante scala analogica visiva e di tutti punteggi del Seattle Angina Questionnaire, un questionario specificamente designato a valutare lo stato anginoso dei pazienti. Nello stesso studio, rispetto alla sospensione del trattamento, la SCS riduceva anche il numero di episodi ischemici al monitoraggio ECG dinamico di 24 ore secondo Holter (da  $2.5 \pm 2.2$  a  $0.6 \pm 1.3$ ,  $p = 0.01$ ), e aumentava il

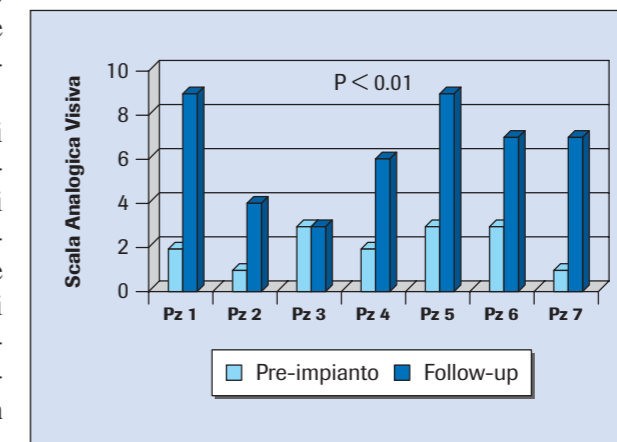


Fig. 2 - Valutazione della qualità di vita mediante scala analogica visiva in 7 pazienti con angina e arterie coronarie normali prima dell'impianto del neurostimolatore spinale e a un follow-up medio di 7 mesi. Mod. da ref. 34.

tempo all'insorgenza dell'angina (da  $8 \pm 5$  a  $13 \pm 3$  min,  $p < 0.05$ ) e il tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST (da  $11 \pm 3$  a  $15 \pm 2$ ,  $p < 0.05$ ) durante ECG-eco-stress test con dobutamina (Fig. 3).

Risultati simili sono stati ottenuti con la stimolazione nervosa transcutanea (TENS), una tecnica terapeutica che si ritiene abbia modalità d'azione simile alla SCS. Jessurun et al.<sup>36</sup> hanno, infatti, riportato una significativa riduzione degli episodi settimanali di angina (da  $20 \pm 3$  a  $3 \pm 1$ ,  $p = 0.012$ ) e del consumo settimanale dei nitrati sublinguali (da  $10 \pm 3$  a  $2 \pm 1$ ,  $p = 0.008$ ) con la TENS in un gruppo di 8 pazienti con SX refrattaria.

Nostri dati preliminari, infine, indicano che la SCS sembra mantenere la sua efficacia a lungo termine (ad un follow-up medio di 3 anni) in questo tipo di pazienti<sup>37</sup>.

### Meccanismi della neurostimolazione nella sindrome X

La SCS potrebbe esercitare il suo effetto nella SX agendo su entrambe le componenti coinvolte nella patogenesi della sindrome, la disfunzione microvascolare e l'ipersensibilità dolorifica. Gli effetti favorevoli della SCS sul microcircolo periferico possono essere mediati dalla modulazione dell'attività simpatica, la quale presenta un'attività alterata nei pazienti con SX<sup>38</sup>. Studi condotti con la PET indicano che

la neuromodulazione (con SCS o TENS) possa favorire una redistribuzione del flusso coronarico a vantaggio delle aree con disfunzione microvascolare. Chauhan et al.<sup>39</sup>, inoltre, utilizzando il Doppler intra-

coronarico, hanno evidenziato un significativo miglioramento del flusso coronarico in 34 pazienti con SX durante TENS, associato a riduzione dei livelli serici di adrenalina, sebbene questo dato non è stato confermato in un altro studio<sup>40</sup>.

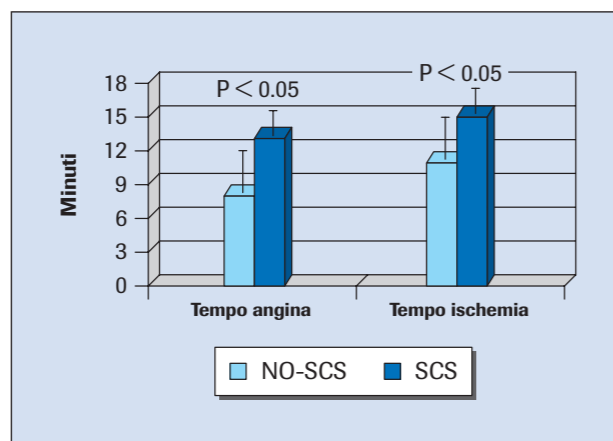
Altri dati, tuttavia, suggeriscono che l'effetto anti-anginoso della SCS possa essere, almeno in parte, ottenuto mediante una riduzione del consumo di ossigeno miocardico durante esercizio<sup>33, 34</sup>, un ef-

fetto simile a quello dei beta-bloccanti.

Allo stesso tempo, l'effetto modulatore sulla trasmissione a livello centrale di inappropriati stimoli dolorifici da parte della SCS può essere particolarmente efficace nei pazienti con SX a causa dell'elevata sensibilità dolorifica.

### Conclusioni

Diversi dati indicano che la SCS può essere efficace nel controllo degli episodi anginosi in pazienti con SX cardiaca i cui sintomi sono refrattari ad una terapia farmacologica massimale. Oltre che efficace nella maggioranza di questi pazienti, la SCS può essere applicata senza rischi clinicamente rilevanti per il paziente.



**Fig. 3** - Tempo medio all'insorgenza dell'angina e tempo medio al sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm durante stress test alla dobutamina in 9 pazienti con sindrome X refrattaria con neurostimolatore spento (NO-SCS) e negli stessi pazienti con neurostimolatore acceso (SCS). Mod. da ref. 35.

### Bibliografia

- Schealy S, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns; preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489-491.
- Augustinsson LE, Carlson CA, Hol J, et al. Epidural electrical stimulation in severe limb ischemia. *Ann Surg* 1985;202:104-110.
- Sandric S, Meglio M, Bellocchi F, et al. Clinical and electrocardiographic improvement of ischemic heart disease after spinal cord stimulation. *Acta Neurochir* 1984;33(Suppl):543-546.

- Murphy DF, Giles KE. Dorsal column stimulation for pain relief from intractable angina pectoris. *Pain* 1987;28:365-368.
- De Jongste MJ, Hautvast RW, Hillege HL, et al. Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for intractable angina pectoris: a prospective, randomized clinical study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1592-1597.
- Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998;97:1157-1163.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina -

summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149-158.

- Augustinsson LE. Spinal cord electrical stimulation in severe angina pectoris: surgical technique, intraoperative physiology, complications, and side effects. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:693-694.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-979.
- Yakhnitsa V, Linderorth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mono-neuropathy. *Pain* 1999;79:223-233.
- Hautvast RV, TerHorst GJ, DeJong BM, et al. Relative changes in regional cerebral blood flow during spinal cord stimulation in patients with refractory angina pectoris. *Eur J Neurosci* 1997;9:1178-1183.
- Tonelli L, Setti T, Falasca A, et al. Investigation on cerebrospinal fluid opioids and neurotransmitters related to spinal cord stimulation. *Appl Neurophysiol* 1988;51:324-332.
- Eliasson T, Mannheimer C, Waagstein F et al. Myocardial turnover of endogenous opioids and calcitonin gene-related peptide in the human heart and the effects of spinal cord stimulation on pacing-induced angina pectoris. *Cardiology* 1998;89: 170-177.
- Sanderson JE, Brooksby P, Waterhouse D, et al. Epidural spinal electrical stimulation for severe angina: a study of its effects on symptoms, exercise tolerance and degree of ischaemia. *Eur Heart J* 1992;13:628-633.
- Mannheimer C, Eliasson T, Anderson B, et al. The effects of spinal cord stimulation in pacing induced angina pectoris and possible mechanisms of action. *BMJ* 1993;71:413-418.
- De Jongste MJ, Haaksma J, Hautvast RW et al. Effects of spinal cord stimulation on myocardial ischaemia during daily life in patients with severe coronary artery disease. A prospective ambulatory electrocardiographic study. *Br Heart J* 1994;71:413-418.
- De Landshere C, Mannheimer C, Habets A, et al. Effects of spinal cord stimulation on regional myocardial perfusion assessed by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1992;69:1143-1149.
- Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future directions. *Heart* 2006 In press.
- Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004;90:457-463.
- Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:499-506.
- Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338-1343.
- Opherk D, Zebe H, Weihe E, et al. Reduced coronary dilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981;63:817-825.
- Motz W, Vogt M, Rabenau O, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991;68:996-1003.
- Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, et al. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1359-1373.
- Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF, et al. Myocardial lactate production in patients with angina-like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol* 1974;34:501-505.
- Tweddel AC, Martin W, Hutton I. Thallium scan in syndrome X. *Br Heart J* 1992;68:48-50.
- Galassi AR, Crea F, Araujo LI, et al. Comparison of myocardial blood flow in Syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:134-42.
- Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948-53.
- Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, et al. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1463-1470.
- Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observations during cardiac catheterization. *Br Med J* 1988;296:170-171.
- Kaski JC, Rosano GM, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807-814.
- Lavey EB, Winkle RA. Continuing disability of patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Chron Dis* 1979;32:191-196.
- Eliasson T, Albertsson P, Hardhammar P et al. Spinal cord stimulation in angina pectoris with normal coronary arteriograms. *Coron Artery Dis* 1993;4:819-827.
- Lanza GA, Sestito A, Sandric S et al. Spinal cord stimulation in patients with refractory anginal pain and normal coronary arteries. *Ital Heart J* 2001;2:25-30.
- Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Effect of spinal cord stimulation on spontaneous and stress-induced angina and 'ischemia-like' ST-segment depression in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2005;26:983-989.
- Jessurun GA, Hautvast RW, Tio RA et al. Electrical neuromodulation improves myocardial perfusion and ameliorates refractory angina pectoris in patients with syndrome X: fad or future? *Eur J Pain* 2003;7:507-512.
- Sgueglia GA, Spinelli A, Infusino F, et al. Long term follow-up of patients with cardiac syndrome X and refractory angina treated by spinal cord stimulation. *Ital Heart J* 2005;6(Suppl 8):35S.
- Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [123I]metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997;96:821-826.
- Chauhan A, Mullins PA, Thurasingham SI, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow. *Circulation* 1994; 89: 694-702.
- Sanderson JE, Woo KS, Chung HK, et al. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary and systemic haemodynamics in syndrome X. *Coron Artery Dis* 1998;7:547-552.