

PREVALENZA DELL'ANGINA NELLA DONNA. SECONDO UNO STUDIO RECENTE IL GAP SI È INVERTITO

P. Ciliberti, C. Rapezzi

**Dipartimento Cardio Toraco Vascolare, Università degli Studi
e Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna.**

Le malattie cardiovascolari risultano essere il più frequente determinante di morte e disabilità per la donna nel mondo occidentale, con percentuali nettamente prevalenti rispetto a tutte le altre principali cause (Fig. 1) ^{1,2}. Secondo il National Center for Health Statistics nella fascia d'età tra 45 e 64 anni 1 donna su 9 risulta essere affetta da una qualche forma di cardiopatia, rapporto che sale ad 1 su 3 oltre i 65 anni. Andando poi ad analizzare l'andamento della mortalità per patologie cardiovascolari negli ultimi 20 anni nei due sessi (Fig. 2), emerge come a dispetto di una netta diminuzione tra gli uomini, il trend risulti in continuo aumento tra le donne ³; disparità verosimilmente figlia delle differenze cliniche, fisiopatologiche e di risposta alle terapie esistenti tra i due sessi, che in un contesto di standardizzazione dell'approccio clinico si ripercuotono negativamente a livello dei processi diagnostici e terapeutici.

Per quanto riguarda la cardiopatia ischemica, sebbene ci sia stata una netta riduzione del tasso di mortalità nelle ultime 3 decadi, ancora oggi sembra essere causa del 35% dei decessi nella popolazione di sesso femminile ². Una recente meta-analisi in cui è stata sistematicamente analizzata la prevalenza di angina nei due sessi ha mostrato come a dispetto di un tasso di infarto miocardico superiore nella popolazione di sesso maschile, le donne abbiano una prevalenza di angina simile o lievemente superiore, in età sia pre che post menopausale ⁴. Tale differenza di prevalenza nei due sessi tra infarto miocardico ed angina è tuttora non chiara e meritoria di ulteriori studi. Anche in questo caso si può però ipotizzare che un ruolo possa essere giocato dalle discordanze esistenti tra i due sessi. Oltre alle note differenze di accuratezza predittiva dei test diagnostici e di outcome dopo sindrome coronarica acuta, le donne possono infatti avere quadri clinici differenti rispetto agli uomini e fisiopatologie sottostanti peculiari.

Dal punto di vista clinico, le donne con ischemia miocardica hanno gene-

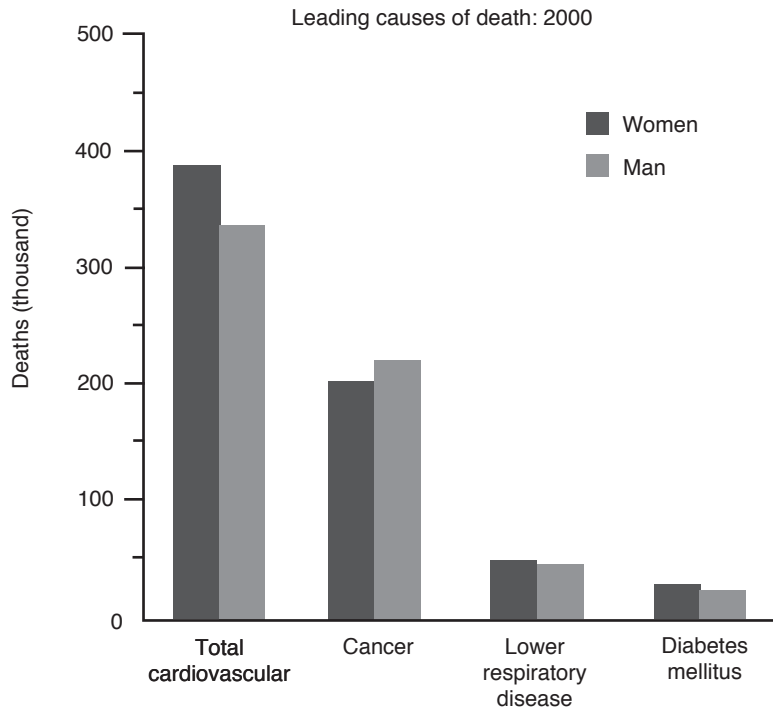


Fig. 1. Numero di decessi dovuti alle quattro cause principali di morte nelle donne e negli uomini negli Stati Uniti nel 2000, ordinati per frequenza nelle donne. (Da Braunwald E. Heart Disease. 7th edition, 2004:1952) (Copyright © 2005 by Elsevier Inc.).

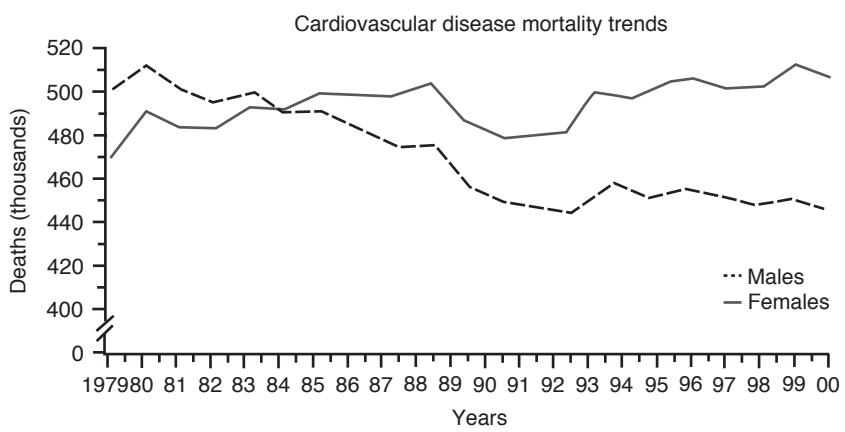


Fig. 2. Andamento della mortalità per patologia cardiovascolare negli uomini e nelle donne negli Stati Uniti dal 1979 al 2000. (Da Braunwald E. Heart Disease. 7th edition, 2004: pag 1952) (Copyright © 2005 by Elsevier Inc.).

ralmente un'età al momento della presentazione maggiore di circa 10 anni rispetto agli uomini e presentano un maggior numero di fattori di rischio ^{5,6}.

Se andiamo poi a considerare lo spettro dei sintomi, per quanto riguarda l'infarto miocardico la donna più frequentemente riferisce dispnea o disturbi potenzialmente fuorvianti come dolore alla schiena, alla mandibola o al collo e nausea, mentre più sporadico è il rilievo di sudorazione profusa ⁷ rispetto agli uomini. In un'altra casistica su 515 donne con infarto miocardico acuto, il dolore toracico risultava assente nel 43% dei casi, mentre si rilevavano dispnea, debolezza muscolare ed astenia con frequenze rispettivamente del 58%, 55% e 43%, e solo il 30% riferiva di aver mai accusato dolore toracico in precedenza ⁸.

Al di fuori di un contesto di acuzia, le principali differenze per quanto riguarda la sintomatologia sono state descritte in un lavoro prospettico su 907 pazienti sottoposti a scintigrafia miocardica perfusionale, in cui sono state analizzate le 38 donne e i 94 uomini che hanno presentato sia angina che test positivo per ischemia. Le donne giudicavano il proprio dolore come più intenso rispetto agli uomini, lo descrivevano più spesso come urente e puntorio, e lo associavano più abitualmente a dolore al giugulo e al collo ⁹.

Un altro importante determinante è la più alta probabilità nella donna di riferire angina a riposo, durante il sonno o in seguito a stress emotivi. Un disturbo d'ansia anamnestico risulta infatti associato ad un rischio significativamente più basso di lesioni coronariche all'esame angiografico (odds ratio 2.74) ¹⁰. Altro fattore psico-sociale determinante risulta essere la tendenza nel sesso femminile a sottostimare il proprio rischio di coronaropatia ¹¹, con conseguente sottostima dei sintomi ed aumentato ritardo diagnostico e terapeutico.

Proprio per queste peculiarità di presentazione clinica, le donne sembrano essere trattate in maniera meno aggressiva ¹²; in particolare, rispetto agli uomini, qualora si presentino in Pronto Soccorso per sospetta sindrome coronarica acuta sembrano meno frequentemente essere sottoposte a:

- ECG ¹³, monitoraggio, e dosaggio degli enzimi di miocardiocitonecrosi
- visita specialistica cardiologica
- ricovero in terapia intensiva o in una "chest pain unit".

Dal punto di vista fisiopatologico, le principali differenze tra i due sessi sono addebitabili a una prevalenza maggiore nella donna, quasi esclusiva in alcuni casi, di alcuni peculiari "meccanismi" come la dissezione coronarica spontanea, la sindrome Tako-Tsubo e l'angina microvascolare.

Dissezione coronarica spontanea

La dissezione coronarica spontanea, è una rara causa di ischemia miocardica, più frequente nei giovani e nel sesso femminile ¹⁴. In una analisi di 94 casi riportata in letteratura, più del 70% dei pazienti (69/94) erano donne con una età media di 39 anni tra le donne e di 46 tra gli uomini ¹⁵.

La morte improvvisa è spesso la prima manifestazione clinica ¹⁶ e nella maggior parte dei casi la diagnosi risulta quindi essere autoptica, anche se l'intero spettro delle sindromi coronariche acute può essere addebitabile a questo peculiare meccanismo fisiopatologico ¹⁶.

Dal punto di vista eziologico, i meccanismi alla base del fenomeno non sono chiari. La maggior parte dei pazienti non risulta avere fattori di rischio

noti per cardiopatia ischemica. All'analisi istologica è stato descritto un infiltrato infiammatorio a livello dell'avventizia potenzialmente indicativo di periarterite, che sembra però essere una risposta più reattiva che causale ¹⁶.

Il 25-30 % delle segnalazioni nelle donne si verifica nel peripartum evidenziando quindi in tale periodo un maggior rischio di dissezione coronarica spontanea ^{15,16}. Ad avvalorare questo rilievo, in una serie di 125 casi documentati di infarto miocardico durante la gravidanza, la dissezione coronarica spontanea è risultata essere il meccanismo fisiopatologico responsabile nel 16% dei casi con anatomia coronarica nota, laddove appena la metà presentava la classica aterosclerosi parietale ¹⁷.

A tale riguardo l'aumentato stress emodinamico, o effetti di tipo ormonale sulle tonache arteriose sono stati ipotizzati essere responsabili di questa associazione ¹⁶.

La dissezione coronarica spontanea deve quindi essere considerata in tutti i casi in cui un soggetto giovane senza fattori di rischio, specialmente se di sesso femminile, con anamnesi cardiologica negativa si presenta con arresto cardiaco o con un quadro di sindrome coronarica acuta.

Data la limitata esperienza clinica per la sporadicità delle segnalazioni, il management terapeutico ottimale è tuttora non ben chiarito. In letteratura esistono segnalazioni di casi in cui si è stato effettuato by-pass aorto-coronarico (CABG), angioplastica coronarica percutanea (PTCA), trattamento farmacologico e anche terapia trombolitica ¹⁴, con presenza di report di estensione della dissezione in seguito a trattamento trombolitico ^{18,19}.

Lo studio coronarografico in emergenza seguito da PTCA o CABG sembra comunque essere la strategia terapeutica più idonea.

La sindrome Tako-Tsubo

Il tako-tsubo è una sindrome caratterizzata da disfunzione acuta reversibile delle porzioni medio-apicali del ventricolo sinistro – nel contesto di un quadro clinico ed elettrocardiografico simile a quello dell'infarto miocardico – in assenza di lesioni coronariche significative, di pressoché esclusivo riscontro nella donna in età post-menopausale e generalmente scatenata da forti stimoli emozionali.

Risalgono agli inizi degli anni '90 le prime segnalazioni di questa entità clinica ad opera di autori giapponesi che coniarono la definizione di disfunzione ventricolare sinistra "tako-tsubo like", con riferimento alla tipica forma della ventricolografia in tele sistole del tutto simile a quella del tako-tsubo, il vaso usato dai pescatori di polipi in Giappone (tako = polipo, tsubo = ampolla) ²⁰ (Fig. 3). Al di là della prevalenza di difficile definizione, il dato epidemiologico più rilevante è sicuramente la spiccata preponderanza del sesso femminile, con un rapporto femmine : maschi di 8,8:1 cumulando i casi pubblicati ²¹. Il quadro clinico di presentazione è di solito simile a quello di una sindrome coronarica acuta con una stretta connessione temporale tra l'esordio dei sintomi e un episodio di intenso stress emozionale, psicologico oppure, meno frequentemente, fisico. Si tratta in genere di eventi "maggiori" quali il decesso di un parente o di un amico, una violenta discussione, un'aggressione, la comunicazione di una diagnosi medica a prognosi infausta, una ingente perdita economica.

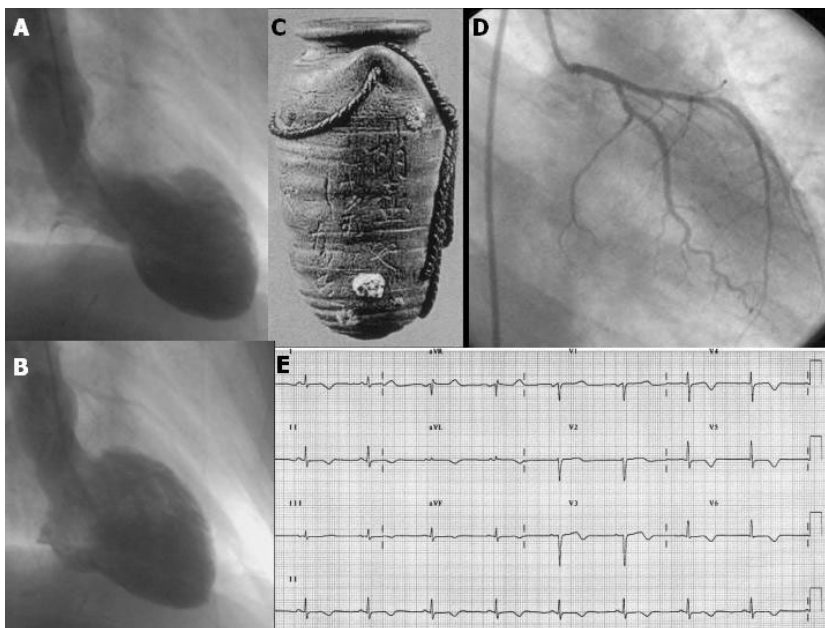


Fig. 3. Sintesi dei rilievi ventricolografici, coronarografici ed elettrocardiografici del tako-tsubo. A e B) Ventricolografia sinistra in proiezione obliqua anteriore destra in fase rispettivamente telesistolica e telediastolica. C) Tako-tsubo, tipico vaso utilizzato dai giapponesi per la pesca del polipo. La sua morfologia è simile appunto al profilo ventricolare sinistro in fase telesistolica. D) Assenza di lesioni alla coronarografia (coronaria sinistra). E) Elettrocardiogramma della fase subacuta, con diffusa negatività delle onde T nelle derivazioni precordiali.

È frequente il riscontro di rialzo dei valori plasmatici degli enzimi di citonecrosi miocardica, anche se di lieve entità, nettamente inferiore a quello abitualmente registrato nelle sindromi coronariche acute ⁶, a fronte però di una compromissione ventricolare, spesso grave e diffusa.

L'elettrocardiogramma della fase acuta è indistinguibile rispetto ad una "tradizionale" sindrome coronarica acuta, sia di tipo STEMI, sia di tipo NSTEMI. La frequenza di sopralivellamento del tratto ST varia dall'11% ²² al 100% ²³, con un valore medio del 60% ^{21,23}. Le alterazioni, pur potendo interessare qualsiasi sede, sono più frequentemente a carico delle derivazioni precordiali.

In fase acuta le varie metodiche di imaging (ventricolografia, ecocardiogramma, RM) consentono di apprezzare il tipico aspetto ad "apical ballooning" della cavità ventricolare sinistra, con acinesia-discinesia di tutti i segmenti ventricolari eccezion fatta per quelli antero ed infero basali, normali o addirittura ipercinetici. L'immagine telesistolica ricorda appunto in qualche modo quella del tako-tsubo, con un'ampia "pancia" globosa e uno stretto colletto superiore.

Tipicamente la frazione d'eiezione è depressa, con valori generalmente compresi fra 20% e 40% ^{21,23}. La disfunzione ventricolare è, però per defini-

zione, reversibile. Il completo ripristino della funzione contrattile può richiedere giorni/settimane, ma un netto miglioramento è generalmente visibile già dopo 3-7 giorni dall'evento acuto ²².

Lo studio coronarografico, indispensabile per la conferma della diagnosi, mostra l'assenza di stenosi significative anche nei casi con ST sopralivellato all'ecg basale ^{21,23}.

Nonostante la presentazione clinica iniziale spesso drammatica, la storia naturale del tako-tsubo è generalmente favorevole. La mortalità intraospedaliera varia dallo 0 all'8% ^{21,23}.

L'eziopatogenesi della malattia non è ancora stata definita con chiarezza. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi, tra cui soprattutto lo spasmo coronarico multivasale, un danno miocitario diretto indotto dalle catecolamine e una disfunzione del microcircolo. Sicuramente centrale nella fisiopatologia della malattia è il ruolo delle catecolamine. In un recente studio è stata documentata una esagerata attività simpatica, con livelli plasmatici di catecolamine estremamente elevati, molto maggiori di quelli presenti in pazienti con infarto miocardico in classe Killip III ²². Oltre ad essere sicuramente implicate nella patogenesi del vasospasmo coronarico e della disfunzione microvascolare le catecolamine potrebbero esercitare un danno cellulare diretto, mediato dal sovraccarico intracellulare di calcio ²⁵ e dal massivo rilascio di radicali liberi dell'ossigeno ²⁶.

Per quanto riguarda l'associazione con il sesso femminile in età post menopausale, pur non spiegandone i meccanismi, in un modello animale "tako-tsubo like" che utilizzava ratti sottoposti ad immobilizzazione forzata ²⁷, il danno funzionale che risultava attenuato dal blocco adrenergico veniva invece esacerbato dall'ovariectomia, confermando quindi un verosimile ruolo fisiopatologico degli ormoni femminili.

Angina microvascolare

Il ruolo della placca aterosclerotica nella patogenesi della cardiopatia ischemica è stato ampiamente studiato e compreso, e l'angiografia coronarica ha dimostrato un'associazione tra severità/estensione della coronaropatia e sopravvivenza. Nonostante ciò nelle ultime due decadi numerosi studi hanno dimostrato che anomalie nella struttura e nella funzione del microcircolo coronarico possano verificarsi in numerose condizioni cliniche, in alcune come epifenomeno, mentre in altre rappresentino un sicuro marker di rischio o anche un importante determinante dei meccanismi fisiopatologici dell'ischemia miocardica, costituendo quindi un possibile target terapeutico ²⁸.

Il letto vascolare coronarico è suddivisibile in 3 comparti, difficilmente distinguibili con precisione dal punto di vista anatomico, che rappresentano i tre componenti dell'albero arterioso, ovvero i vasi di conduttanza, di resistenza e di scambio. Il comparto prossimale è rappresentato dalle arterie coronarie epicardiche di "grosso calibro" (da 500 μm a 2-5mm), quello intermedio dalle pre-arteriole (100 μm - 500 μm), e quello più distale delle arteriole intramurali (< 100 μm).

Dato che la differenza artero-venosa di ossigeno a riposo è pressoché massimale (60-70%), e non varia quindi in modo rilevante in risposta ad un

umentato carico di lavoro miocardico, l'apporto di ossigeno alle singole cellule dipende fundamentalmente dalle variazioni del flusso coronarico. Dal momento che le arterie coronarie di diametro superiore ai 300 μm non offrono un'apprezzabile resistenza al flusso ematico, la maggior parte delle resistenze della circolazione coronarica risiede a livello dei piccoli vasi. È perciò il cosiddetto "sistema microcircolatorio" il responsabile delle variazioni di flusso e del "matching" tra richiesta ed apporto di ossigeno alle cellule miocardiche ²⁹, sotto il controllo di diversi meccanismi di regolazione pressori, neuro-ormonali e metabolici.

Una disfunzione del microcircolo coronarico e quindi della fine regolazione dell'equilibrio tra domanda e rifornimento di ossigeno e nutrienti alle cellule è riscontrabile in un'ampia varietà di contesti clinici come la dislipidemia, il diabete mellito, l'abitudine tabagica, le patologie cardiovascolari come la cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa, l'ipertensione arteriosa sistemica, la stenosi aortica, le cardiopatie infiltrative, la coronaropatia stabile e le sindromi coronariche acute ²⁸.

Oltre a queste situazioni il contesto clinico in cui più sembra giocare un ruolo fisiopatologico di primo piano è proprio nell'angina microvascolare nota anche come sindrome X, condizione clinica con forte preponderanza per il sesso femminile ³⁰⁻³².

Pazienti senza evidenza di placche aterosclerotiche ostruttive o malattie miocardiche possono infatti presentare dolori di tipo anginoso, condizione comunemente conosciuta come sindrome X. L'ipotesi dell'origine ischemica del dolore è basata sulla presenza di depressione del tratto ST all'ECG eseguito in presenza di dolore toracico insorto spontaneamente o durante sforzo fisico, così come sulla documentazione di difetti di perfusione reversibili durante stress-test ³².

Sebbene gli studi che hanno cercato di dimostrare la presenza di riduzione della riserva coronarica in questi pazienti abbiano mostrato risultati contraddittori ^{32,34-37}, soprattutto se in presenza di evidenza metabolica di ischemia miocardica, la disfunzione microvascolare rimane la più probabile causa di angina in tali soggetti ²⁸.

L'assenza di difetti della contrattilità parietale in questi pazienti, pur in presenza di alterazioni della ripolarizzazione ventricolare all'ECG, potrebbe esser spiegata, secondo il meccanismo fisiopatologico principalmente sottostante la disfunzione, proposto da Maseri et al ³⁸, dalla presenza di ischemia in piccole porzioni sparse del miocardio a causa della disfunzione pre-arteriolare, capaci di scatenare il sintomo dolore e di determinare il sottoslivellamento del tratto ST senza alterare la cinesi regionale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M.* Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88:1999-2009
- 2) *Mosca, L, Manson, JE, Sutherland, SE, et al.* Cardiovascular disease in women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:2468
- 3) *Braunwald E.* Heart Disease. 7th edition, 2004:1951-63

- 4) *Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyörälä K, Barrett-Connor E.* Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008 Mar 117: 1526-36
- 5) *Orencia A, Bailey K, Yawn BP, Kottke TE.* Effect of gender on long-term outcome of angina pectoris and myocardial infarction/sudden unexpected death. *JAMA* 1993; 269:2392-7
- 6) *Lerner DJ, Kannel WB.* Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986 Feb;111(2):383-90
- 7) *Goldberg RJ, O'Donnell C, Yarzelski J, Bigelow C, Savageau J, Gore JM.* Sex differences in symptom presentation associated with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Am Heart J* 1998; 136(2):189-95
- 8) *McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elbersson K, Moser DK, Garvin BJ.* Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003 Nov 25; 108(21):2619-23 Epub 2003 Nov 3.
- 9) *D'Antono B, Dupuis G, Fortin C, Arsenault A, Burelle D.* Angina symptoms in men and women with stable coronary artery disease and evidence of exercise-induced myocardial perfusion defects. *Am Heart J* 2006 Apr; 151(4):813-9
- 10) *Rutledge T, Reis SE, Olson M, Owens J, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichel N, Rogers WJ, Merz CN, Sopko G, Cornell CE, Sharaf B, Matthews KA.* History of anxiety disorders is associated with a decreased likelihood of angiographic coronary artery disease in women with chest pain: the WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(3):780-5
- 11) *Birdwell BG, Herbers JE, Kroenke K.* Evaluating chest pain. The patient's presentation style alters the physician's diagnostic approach. *Arch Intern Med* 1993 Sep 13;153(17):1991-5
- 12) *Lehmann JB, Wehner PS, Lehmann CU, Savory LM.* Gender bias in the evaluation of chest pain in the emergency department. *Am J Cardiol* 1996 Mar 15;77(8):641-4
- 13) *Arnold AL, Milner KA, Vaccarino V.* Sex and race differences in electrocardiogram use (the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey). *Am J Cardiol* 2001 Nov 1;88(9):1037-40
- 14) *Leone F, Macchiusi A, Ricci R, Cerquetani E, Reynaud M.* Acute myocardial infarction from spontaneous coronary artery dissection: a case report and review of the literature. *Cardiol Rev* 2004 Jan-Feb;12(1):3-9
- 15) *DeMaio SJ Jr, Kinsella SH, Silverman ME.* Clinical course and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 1989 Sep 1; 64(8):471-4
- 16) *Basso C, Morgagni GL, Thiene G.* Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart* 1996 May; 75(5):451-4
- 17) *Roth A, Elkayam U.* Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996 Nov 1; 125(9):751-62
- 18) *Buys EM, Suttrop MJ, Morshuis WJ, Plokker HW.* Extension of a spontaneous coronary artery dissection due to thrombolytic therapy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994 Oct; 33(2):157-60
- 19) *Zupan I, Noc M, Trinkaus D, Popovic M.* Double vessel extension of spontaneous left main coronary artery dissection in young women treated with thrombolytics. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001 Feb; 52(2):226-30
- 20) *Sato H, Tateishi H, Uccida T.* Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: K. Kodama, K. Haze and M. Hon, Editors, *Clinical Aspect of Myocardial Injury From Ischemia to Heart Failure*, Kagakuhyouronsha, Tokyo 1990, pp. 56-64

- 21) *Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonni E.* Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27:1523-9
- 22) *Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC.* Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352:539-48
- 23) *Kurusu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Kono Y, Umemura T, Nakamura S.* Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143:448-55
- 24) *Ako J, Sudhir K, Farouque HM, Honda Y, Fitzgerald PJ.* Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. *Am J Med* 2006; 119:10-7
- 25) *White M, Wiechmann RJ, Roden RL, Hagan MB, Wollmering MM, Port JD, Hammond E, Abraham WT, Wolfel EE, Lindenfeld J.* Cardiac beta-adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury. Evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. *Circulation* 1995; 92:2183-9
- 26) *Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, Beamish RE, Dhalla NS.* Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60:1390-7
- 27) *Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I.* Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of 'tako-tsubo' cardiomyopathy. *Circ J* 2002; 66:712-3
- 28) *Camici PG, Crea F.* Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 830-40
- 29) *Chilian WM.* Coronary microcirculation in health and disease: summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997; 95:522-528
- 30) *Sullivan, AK, Holdright, DR, Wright, CA, et al.* Chest pain in women: Clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ* 1994; 308:883
- 31) *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
- 32) *Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, et al.* Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transthoracic dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:293
- 33) *Cannon RO III, Camici PG, Epstein SE.* The pathophysiologic dilemma of angina-like chest pain despite normal coronary angiograms. *Circulation* 1992; 85:883-892
- 34) *Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM.* Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997; 18:60-68
- 35) *Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, et al.* Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:H2627-H2633
- 36) *Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, et al.* Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1461-70
- 37) *Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, Tousoulis D, Davies GJ, Camici PG.* Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90:50-60
- 38) *Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T.* Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:499-506