

## L'angina microvascolare

### Un esempio paradigmatico di deficit ossigenativo miocardico indotto dalla disfunzione endoteliale

In questa rassegna viene messa in evidenza la natura "funzionale" dell'angina microvascolare che caratterizza la sindrome X cardiologica, ponendo l'accento sull'origine "dis-endoteliale" della stessa. Vengono descritti gli aspetti diagnostici, prognostici e terapeutici salienti ed illustrati i reperti tipici riferentesi ad un gruppo di pazienti osservati dall'A. In ultimo, si avanzano ipotesi circa la variabile positività dei diversi esami incruenti, in contrasto con la costante negatività del reperto angiografico.

#### Microvascular angina.

#### A typical mode of myocardial oxygenation deficit induced by endothelial dysfunction

##### Abstract

In this report the 'functional' essence of microvascular angina, characteristic in cardiac syndrome X, has been brought under consideration as a way of highlighting endothelial dysfunction. The diagnostic, prognostic and therapeutic aspects are described, with the findings referring to a group of patients being reported. Finally, hypotheses regarding changeable favourable outcomes in different non-invasive investigations vis-a-vis angiography are put forward.

Cacciapuoti F. Microvascular angina. A typical mode of myocardial oxygenation deficit induced by endothelial dysfunction. *Trends Med* 2003; 3(4):263-269.

© 2003 Pharma Project Group srl

Key-words:  
**microvascular angina  
 syndrome X  
 endothelium  
 coronary reserve**

Con il termine di angina microvascolare si intende la comparsa, generalmente in corso di sforzo, di dolore anginoso accompagnato dai segni elettrocardiografici di ischemia acuta in pazienti con reperto coronarografico negativo. Essa è imputabile ad un'alterazione funzionale o a minima patologia aterosclerotica delle più piccole diramazioni coronariche (vasi di resistenza), mentre sono risparmiati i vasi di conduttanza. L'affezione costituisce la manifestazione clinica saliente della cosiddetta "sindrome X coronarica". Questa definizione venne introdotta da Kemp nel '73 e fu usata per la prima volta per descrivere un gruppo di pazienti (inclusi appunto in un raggruppamento X) che, per effetto dello sforzo, presentavano un dolore

precordiale simil-anginoso con alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico e reperto coronarografico negativo<sup>1</sup>.

A complicare i concetti etiologici che sono alla base dell'affezione e forse anche a dimostrazione degli stretti rapporti che intercorrono tra alterazioni metaboliche e affezioni coronariche, qualche anno dopo Reaven ha descritto con lo stesso termine l'associazione tra coronaropatia, diabete mellito, insulino-resistenza, ipertensione arteriosa, obesità ed ipetrigliceridemia<sup>2</sup>. Questa condizione è stata definita "sindrome X di tipo metabolico" ed è di riscontro piuttosto frequente e, nonostante che la sua definizione possa far presupporre la stessa etiologia della variante cardiologica, al momento non si riconosce alcun

✉ **Federico Cacciapuoti**  
 Cattedra di Medicina Interna  
 Seconda Università di Napoli  
 Piazza L. Miraglia, 2  
 80138 Napoli

elemento certo in comune tra le due sindromi. A tal proposito tuttavia, circa 10 anni fa, Dean et al.<sup>3</sup> hanno supposto che una esagerata vasocontrattilità possa rappresentare il fattore unificante. Infatti, questa anomala motilità arteriolare renderebbe ragione sia dell'insulino-resistenza, che sembra essere al centro della variante "metabolica", che dell'angina microvascolare che caratterizza la forma "coronarica" e da questo punto di vista, l'angina microvascolare potrebbe rappresentare la manifestazione clinica della più diffusa anomalia metabolica, dal momento che molti portatori di sindrome X metabolica presentano contemporaneamente delle manifestazioni anginose tipiche della sindrome X cardiologica, pur se non tutti i pazienti affetti da quest'ultima soffrono di una concomitante patologia metabolica.

### Angina microvascolare di altra origine

Ad aumentare le incertezze etiologiche che caratterizzano l'angina microvascolare concorre anche la constatazione che il dolore toracico simil-anginoso può essere la conseguenza di svariate situazioni che possono coinvolgere o meno il muscolo cardiaco, come una discrepanza tra flusso coronarico e territorio miocardico, pur in assenza di restringimenti significativi del circolo coronarico: tipico è il caso dell'ipertrofia ventricolare sinistra; il prolasso della valvola mitrale; spasmi esofagei, che possono simulare un dolore di origine cardiaca; una più intensa attività adrenergica coronarica<sup>4</sup>; un'esagerata sensibilità ai normali stimoli dolorifici; una dolorabilità sub-continua della colonna e/o dei muscoli

toracici di origine toraco-mialgica; ecc.

In tutti questi casi, che sono caratterizzati da dolore toracico atipico senza modificazioni ischemiche del tratto S-T, è improbabile che la causa della sintomatologia sia coronarica, secondo le modalità illustrate, ovvero con coinvolgimento del microcircolo.

### Patogenesi

Per quanto concerne l'angina microvascolare propria della sindrome X coronarica, vi sono ormai numerose evidenze che depongono per una compromissione della responsabilità endoteliale che starebbe alla base dell'alterata motricità dei vasi di resistenza (piccoli vasi) del circolo coronarico. Ciò deriva innanzitutto dalla constatazione che l'affezione è abbastanza frequente nelle donne in età postmenopausale<sup>5</sup>: la ridotta incremento degli estrogeni che si instaura fisiologicamente in questa epoca della vita sarebbe responsabile di una disfunzione dell'endotelio, manifestantesi con una insufficiente distribuzione flussimetrica coronarica, specialmente evidente in corso di sforzo. Questa disfunzione endoteliale starebbe all'origine di un'esagerata vasocostrizione del tratto pre-arteriolare, capace di indurre alterazioni "ischemiche" evidenziabili all'e.c.g e a dolore simil-anginoso. A tal proposito, prevale l'opinione secondo la quale in caso di coinvolgimento di un notevole numero di vasi pre-arteriolarari, la riduzione della riserva coronarica che così si determina, esita in un'ischemia miocardica evidente clinicamente ed elettrocardiograficamente soprattutto in corso di sforzo, mentre il coinvolgimento di un numero minore

di tali vasi non è sufficiente a produrre dolore precordiale e/o segni elettrocardiografici di ischemia, ma può indurre un rilascio compensatorio di Adenosina, che è direttamente responsabile del dolore: questa sostanza infatti, oltre che esplicare un'azione vasodilatante, possiede anche un effetto algogeno<sup>6</sup>. In questi casi avremo perciò il dolore precordiale da sforzo ma non le tipiche modificazioni elettrocardiografiche.

L'importanza di un abnorme incremento delle resistenze prearteriolarari causata da una probabile disfunzione endoteliale è stata esaltata specialmente da Cannon ed Epstein, secondo i quali le manifestazioni elettrocardiografiche che si riscontrano in tale affezione avrebbero origine da un'incoordinazione della vasomotricità del microcircolo coronarico, responsabile di minime variazioni nella distribuzione del flusso tra endocardio ed epicardio<sup>7</sup>. Questa abnorme vasocostrizione pre-arteriolare è stata evidenziata da questi stessi Autori che, somministrando ergonovina (un vasocostrittore) per via endovena subito dopo pacing atriale, che induce invece una vasodilatazione, in pazienti con e senza sindrome X, notarono che nei primi il flusso venoso refluò dal circolo coronarico in vena cardiaca magna era di entità ridotta rispetto a quello riscontrabile nei soggetti di controllo. E' stata proprio questa limitazione della riserva coronarica del microcircolo, vale a dire questa incapacità a dilatarsi compiutamente da parte delle pre-arteriole del microcircolo coronarico, che ha suggerito il termine di "angina microvascolare".

Anche la ridotta risposta vasodilatatrice all'infusione di Acetilcolina rappresenta una confer-

ma di questo abnorme stato di vasocostrizione alla base dell'affezione<sup>8</sup>. In uno studio eseguito più recentemente si è anche potuto constatare che, nei portatori di angina microvascolare, la somministrazione di un inibitore competitivo della produzione di NO (L-NG-monometil-L-arginina) causa una esagerata vasocostrizione del microcircolo coronarico<sup>9</sup>. Ad ulteriore dimostrazione dell'importanza patogenetica che l'endotelio riveste in questa forma di angina, un'indagine condotta alcuni anni addietro ha evidenziato che, in pazienti con dolore toracico simil-anginoso e coronarie integre, la concentrazione sierica di endotelina è significativamente e costantemente più elevata che nei controlli<sup>10</sup>. In proposito, è noto che le endoteline, oltre alle note proprietà vasocostrittrici, possiedono pure proprietà algogene che pare stimolino od amplifichino le sensazioni dolorose.

Tali evidenze, in pazienti con manifestazioni clinico-elettrocardiografiche dell'affezione, suggeriscono che la disfunzione endoteliale coinvolgente il microcircolo coronarico potrebbe ridurre criticamente l'apporto di sangue a quest'ultimo e contribuire pertanto alla genesi dell'ischemia.

## Diagnosi

Si tratta, come detto, di una condizione caratterizzata dalla comparsa in corso di sforzo, di dolore precordiale simil-anginoso ed alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico<sup>11</sup>. Anche la registrazione e.c.g. continua per 24-48 ore può dimostrare sottoslivellamenti del tratto S-T accompagnata o meno da dolore durante le normali attività quotidiane. L'ecocardiografia è

in genere negativa in condizioni basali e può diventare positiva per effetto dello sforzo e/o dei tests provocativi; l'alterazione della cinesi è comunque reversibile, scomparendo a riposo<sup>12</sup>. La condizione di compromessa vasodilatazione del microcircolo coronarico può essere più chiaramente evidenziata mediante la valutazione della riserva coronarica, che definisce l'entità dell'aumento del flusso coronarico in risposta alla massima dilatazione arteriolare indotta da una stimolazione fisica o farmacologica. Essa si misura incruentamente mediante tecniche di termodiluizione od impiegando apparecchi ecocardiografici muniti di sonda Doppler od anche utilizzando dei mezzi di contrasto. Per quanto riguarda poi le tecniche di "imaging" scintigrafico, a riposo non sono presenti di solito difetti perfusivi di qualche significato, che si evidenziano invece dopo sforzo e per effetto di tests di stimolazione<sup>13</sup>. Infine, l'esame coronarografico in questi pazienti risulterà costantemente negativo.

## Clinica

Come si può notare, l'angina microvascolare e la stessa sindrome X cardiologica di cui fa parte rappresentano condizioni patologiche dai contorni incerti ed ancora scarsamente definiti, e solo oggi si incominciano ad intravedere concreti spiragli etio-patogenetici.

La sindrome è caratterizzata dalla comparsa di dolore precordiale simil-anginoso in corso di sforzo fisico o farmacologico; da test elettrocardiografico da sforzo positivo per ischemia miocardica e dal riscontro di coronarie praticamente indenni all'esame angiografico.

Essa è più frequente nelle donne con ipoestrogenismo e di solito, come vedremo, non risponde o risponde scarsamente ai nitroderivati<sup>14</sup>.

Nonostante che la comparsa del dolore e delle modifiche elettrocardiografiche siano dipendenti dallo sforzo, in un certo numero di casi il dolore compare anche a riposo e in tali casi tende ad avere una durata prolungata.

## Prognosi

Questi pazienti presentano una prognosi favorevole *quoad vitam*, poichè hanno un tasso di sopravvivenza del tutto simile a quello della popolazione sana anche se, per effetto del dolore precordiale e della convinzione di essere affetti da una coronaropatia, la qualità di vita è influenzata negativamente ed è caratterizzata da ripetuti ricoveri in ambiente cardiologico e modificazioni continue della terapia<sup>15</sup>.

## Terapia

Poichè la prognosi è buona e il solo fattore limitante è costituito dal dolore precordiale ricorrente, la principale finalità di qualunque azione terapeutica è data dalla riduzione della frequenza di tale sintomo o dal suo annullamento. Per tale scopo i nitroderivati somministrati per via sublinguale sortiscono in genere però risultati scarsi e talora negativi, potendo in qualche caso addirittura accentuare il sottoslivellamento del tratto S-T, per un fenomeno di vasocostrizione paradossa<sup>16</sup>.

Le sostanze più efficaci si sono rivelate i  $\beta$ -bloccanti ed i calcio-antagonisti, proprio in virtù della loro proprietà di attenuare o eliminare l'abnorme vasocostrizione.

**Tabella 1.** Risultati ottenuti dalle indagini eseguite in 11 pazienti considerati portatori di angina microvascolare.

	ECG da sforzo	ECO-stress	Scint.-sforzo	Coronarografia
Pazienti <i>positivi</i>	4 (+)	3 (+)	2 (+)	0 (+)
Pazienti <i>negativi</i>	7 (-)	8 (-)	9 (-)	11 (-)
<b>Totale</b>	11	11	11	11

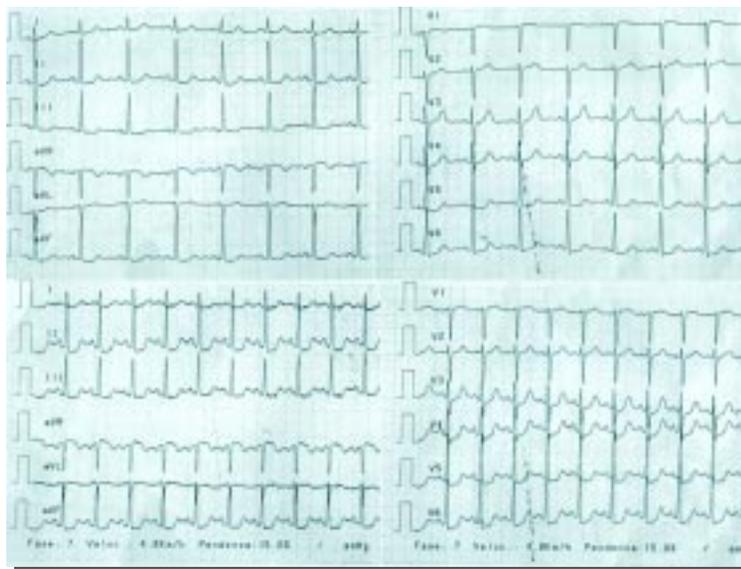
zione<sup>17-21</sup>. I primi, in quanto riducono l'iperattività simpatica presente nella maggior parte di questi pazienti; i secondi, perché pare esercitino un effetto positivo sull'alterato tono vasomotorio. Anche l'aminofillina ed i farmaci anti-adrenergici, come la prazosina o la clonidina, vengono comunemente impiegati<sup>22,23</sup>. Pure gli ACE-inibitori sono risultati importanti per il trattamento dell'angina della sindrome X cardiaca poiché, modulando l'attività del sistema renina-angiotensina, ridurrebbero l'abnorme vasocostrizione<sup>24</sup>. Infine, per quanto abbiamo detto a proposito dell'etiologia, pare che anche la supplementazione con derivati estrogenici, ovviamente nelle donne in periodo menopausale affette da angina microvascolare, ha importanza per la regolarizzazione del tono vascolare coronarico<sup>25-29</sup>.

A conferma del difficoltoso inquadramento etio-patogenetico dell'angina microvascolare, nella tabella 1 è riassunta la esperienza riportata dal nostro gruppo in questi ultimi cinque anni, riferita a pazienti con dolore toracico da sforzo, suggestivo per coronaropatia e reperto coronarografico negativo, nei quali, l'insieme degli esami strumentali incruenti eseguiti deponeva per una probabile diagnosi di angina microvascolare.

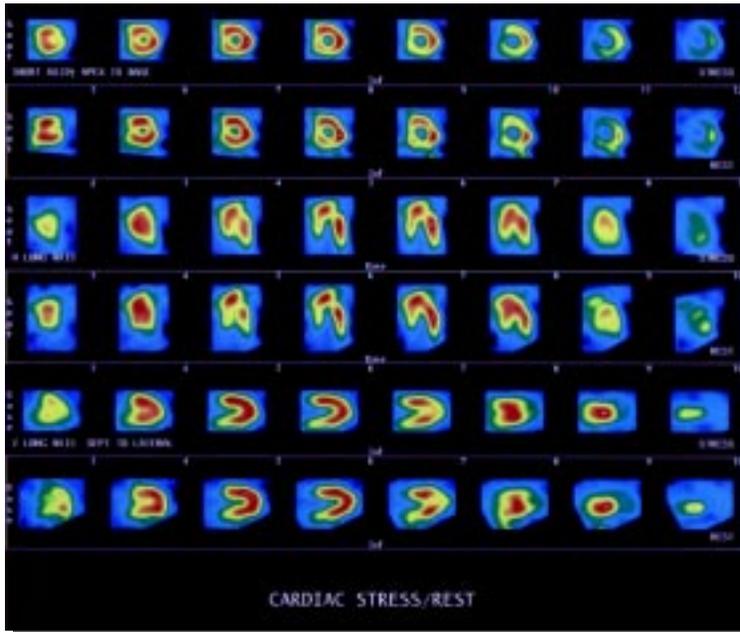
Nella figura 1 è riportato il reperto elettrocardiografico a riposo (in alto) e quello da sforzo (in basso) di uno di questi pazienti. Per un altro facente par-

te dello stesso gruppo, l'esame ecocardiografico basale risultò negativo, mentre la stessa indagine eseguita in corso di stress farmacologico deponeva per un deficit della cinetica miocardica (figura 2). Nella figura 3 è sintetizzato il comportamento di

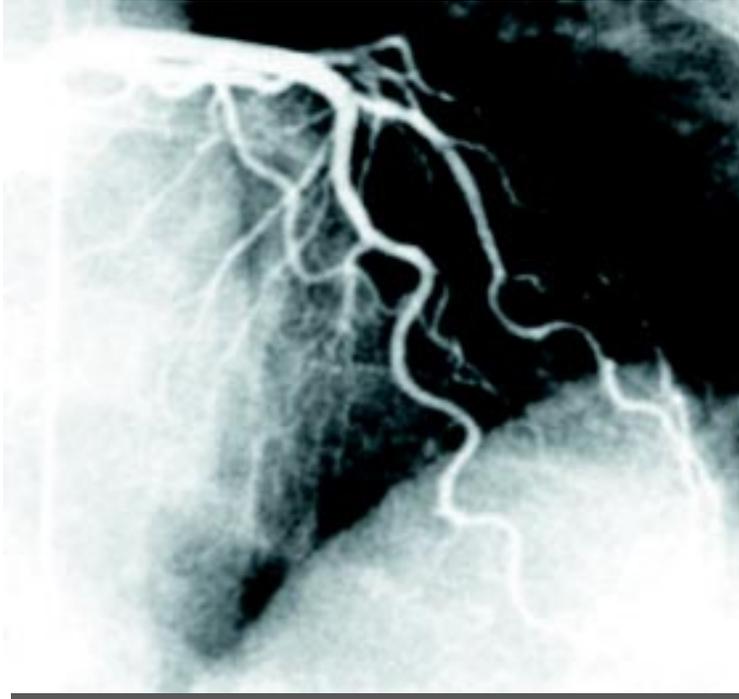
questi ammalati all'esame scintigrafico miocardico perfusionale. Esso è negativo a riposo, mentre si positivizza in corso di stress. Infine, la coronarografia appariva costantemente negativa in tutti i pazienti del gruppo in esame (figura 4).

**Figura 1.** Esame Elettrocardiografico normale a riposo (in alto), con alterazioni del recupero più evidenti nelle derivazioni D II, D III, aVF, V5, V6 (in basso), in un paziente con sospetta angina microvascolare.**Figura 2.** Ecocardiografia: normale cinesi delle pareti del ventricolo sinistro a riposo (sx) ed alterazioni della cinetica in corso di stress farmacologico con dobutamina (dx) in un caso di probabile angina microvascolare.

**Figura 3.** Scintigrafia miocardica perfusionale normale e a riposo con alterazioni perfusive in corso di stress.



**Figura 4.** Coronarografia: assenza di lesioni ostruttive dei rami coronarici esplorabili in un soggetto che riferiva angina da sforzo.



### Considerazioni conclusive

L'ipotesi che può conciliare la negatività dell'esame coronarografico con la positività del do-

lore toracico e del reperto elettrocardiografico durante stress fisico o farmacologico è che, per effetto di questo si verifichi un'incompleta o insoddisfacente vasodilatazione interessante

rami coronarici piccoli e non evidenziabili all'esame contrastografico, capace però di indurre una "discrepanza" tra apporto e fabbisogno miocardico di ossigeno.

Allo scopo di rendere ragione del dolore anginoso, Opherk e coll.<sup>30</sup> e Maseri<sup>31</sup> hanno ipotizzato la possibilità di un'anomala vasocostrizione pre-arteriolare, responsabile dell'ipossigenazione e quindi del sintomo. Tuttavia, qualora questa vasocostrizione fosse diffusa, basterebbe da sola a giustificarne la comparsa mentre, se più limitata, non sarebbe sufficiente a raggiungere la soglia critica. In tal caso, essa tuttavia innescerebbe un rilascio compensatorio di adenosina, direttamente responsabile del dolore toracico simil-anginoso.

C'è anche da aggiungere che fra i pazienti da noi studiati e considerati portatori di angina microvascolare, non tutti presentavano identica positività alle varie prove strumentali incruente; di contro, in tutti la coronarografia è risultata negativa. Fra quelli presentanti un esito negativo di determinati esami non-invasivi, il dolore simil-anginoso era sicuramente imputabile a condizioni che esulano dalle cause responsabili dell'angina microvascolare "strictu sensu" ed era riportabile, con ogni probabilità, ad abnormi spasmi esofagei<sup>32-35</sup>, ad un'esagerata risposta al dolore<sup>36,37</sup>, ad una dolorabilità delle componenti muscolari e/o ossee della gabbia toracica<sup>38</sup>, oppure a condizioni di tipo psichiatrico. Tuttavia, nei casi dipendenti da un'alterata vasomotilità del microcircolo, la più frequente positività riscontrata all'esame e.c.g. rispetto a quella riportata alle altre indagini incruente starebbe a indicare che, in ottemperanza alla se-

quenzialità della “cascata ischemica”, per la quale le modificazioni più grossolane sono quelle elettriche, mentre le alterazioni perfusive e della cinetica sono le più fini oltre che più precoci, è proprio questa l’indagine maggiormente diagnostica di tale condizione, mentre l’ecocardiografia e la perfusione miocardica avrebbero una “sensibilità” minore, proprio perché indagano spe-

cifiche e meno “grossolane” proprietà del muscolo cardiaco. Questa particolare modalità di risposta dei mezzi diagnostici, insieme alla poliedricità sintomatologica e alle modalità con cui l’endotelio interverrebbe nell’etiopatogenesi, rendono l’angina microvascolare, una modalità di attualizzazione del sintomo anginoso che vale la pena di indagare ulteriormente, nel tentativo di de-

lucidare i numerosi aspetti tuttora non conosciuti, che forse intervengono pure nella genesi dell’angina dovuta a lesioni ostruttive angiograficamente evidenziabili. Da questo punto di vista quindi, essa rappresenta probabilmente un modello di ricerca, teso a valutare compiutamente il ruolo svolto dall’endotelio nelle sindromi anginose e nelle modificazioni strumentali da esse indotte. **Tim**

## Bibliografia

- Kemp HG.** Left ventricular function in patients with the anginal syndrome X. *Circulation* 1973; 85:883-892.
- Reaven GM.** Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
- Dean JD, Jones JH, Hutchinson SJ, et al.** Hyperinsulinemia and microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1991; 337:456-457.
- Montorsi P, Fabblocchi F, Loaldi A, et al.** Coronary adrenergic hyperreactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest. *Am J Cardiol* 1991; 68:1698-1703.
- Rosano G, Lindsay D, Kaski JC, et al.** Syndrome X in women: the importance of ovarian hormones. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:255A.
- 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.
- Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al.** Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *N Engl J Med* 1993; 328:1659-1664.
- Vallance P, Collier J, Moncada S.** Nitric oxide synthesized from L-arginine mediates endothelium dependent dilation in human veins in vivo. *Cardiovasc Res* 1989; 23:1053-1057.
- Kaski JC, Elliott PM, Salomone O, et al.** Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1995; 74:620-624.
- Camici PG, Gistri R, Lorenzoni R, et al.** Coronary reserve and exercise ECG in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 1992; 86:79-186.
- Nihoyannopoulos P, Kaski AJC, Crake T, et al.** Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1463-1470.
- Kao CH, Weng SJ, Evans W, et al.** Thallium 201 myocardial SPET in strictly defined syndrome X. *Nucl Med Commun* 1995; 16:640-646.
- Lanza GA, Manzoli A, Bia E, et al.** Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. Clinical and pathophysiological implications. *Circulation* 1994; 90:2695-2700.
- Atienza F, De Velasco JA.** Quality of life in patients with syndrome X. In: Chest pain with normal coronary angiograms. Pathogenesis, diagnosis and management. Kaski JC (ed.). Kluwer Academic Publishers, Boston, Massachusetts-USA 1999.
- Pasceri V, Colonna G, Ierardi C, et al.** Effect of standard anti-ischemic drugs on anginal episodes in patients with syndrome X. *Eur. Heart J* 1997; 18:629-632.
- Romeo F, Gaspardone A, Ciavolella M, et al.** Verapamil versus acebutolol for syndrome X. *Am J Cardiol* 1988; 62:312-313.
- Montorsi F, Fabblocchi A, Loaldi L, et al.** Coronary adrenergic hyperreactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest. *Am J Cardiol* 1991; 68:1698-1703.
- Leonardo F, Fragasso G, Rosano GMC, et al.** Effect of atenolol on QT interval and dispersion in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1997; 80:789-790.
- Montorsi P, Manfredi M, Loaldi A, et al.** Comparison of coronary vasomotor responses to nifedipine in syndrome X and in Prinzmetal’s angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63:1198-1202.
- Montorsi P, Cozzi S, Loaldi A, et al.** Acute coronary vasomotor effects of nifedipine and therapeutic correlates in syndrome X. *Am J Cardiol* 1990; 66:302-307.
- Elliott PM, Krzyzowska-Dickinson K, Calvino R, et al.** Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Heart* 1997; 77:523-526.
- Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, et al.** Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989; 64:264-269.
- Kaski JC, Rosano G, Gavrieldes S, et al.** Effects of Angioten-

- sin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and S-T segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:652-657.
25. **Sarrel PM, Lindsay DC, Rosano GMC, et al.** Angina and normal coronary arteries in women. Gynecological findings. *Am Obstet Gynecol* 1992; 167:467-471.
  26. **Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS.** Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81:160-1687.
  27. **Rosano GMC, Collins P, Kaski JC, et al.** Syndrome X is associated with oestrogen deficiency. *Eur Heart J* 1995; 16:610-614.
  28. **Rees MC, Barlow DH.** Absence of sustained reflex vasoconstriction in women with menopausal flushes. *Hum Reprod* 1988; 3:823-825.
  29. **Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, et al.** Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342:133-136.
  30. **Opherk D, Zebe H, Wiehe E, et al.** Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63:817-825.
  31. **Maseri A.** Ischemic Heart Disease. A rational basis for clinical practice and clinical research. Churchill Livingstone Ed. 1995; 507-532.
  32. **Goyal RK.** Changing focus on unexplained esophageal chest pain. *Ann Intern Med* 1996; 124:1008-1011.
  33. **Valori RM.** Nutteracker, neurosis or sampling bias? *Gut* 1990; 31:736-737.
  34. **Kahrilas PJ.** Nutteracker esophagus: an idea whose time has gone? *Am. J. Gastroenterol* 1993; 88:167-169.
  35. **Dalton CB, Castell DO, Richter JE.** The changing faces of the nutteracker esophagus. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:623-628.
  36. **Da Costa JM.** On irritable heart: a clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences. *Am J Med Sci* 1871; 61:17-52.
  37. **Bass C, Wade C.** Chest pain with normal coronary arteries: a comparative study of psychiatric and social morbidity. *Psychol Med* 1984; 14:51-61.
  38. **Davis D, Ritvo M.** Osteoarthritis of the cervicodorsal spine (radiculitis) simulating coronary artery disease. Clinical and roentgenologic findings. *N Engl J Med* 1948; 238:857-866.

# Janssen

## pag 2