

Καρδιακό Σύνδρομο X

Ορισμός

Ο όρος "σύνδρομο X" χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Kemp το 1973 1.

Τυπικά περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα ασθενών με ιστορικό επεισοδίων θωρακικού άλγους ομοιάζον με στηθάγχη, με θετική δοκιμασία κόπωσης, αγγειογραφικά φυσιολογικές επικάρδιες στεφανιαίες αρτηρίες και χωρίς κλινικά ή αγγειογραφικά ευρήματα σπασμού ακόμα και μετά από πρόκληση με ακετυλοχολίνη (δοκιμασία για αποκλεισμό στηθάγχης Prinzmetal).

Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν το 10-20% των ασθενών που υποβάλλονται σε διαγνωστικό καθετηριασμό για εκτίμηση θωρακικού άλγους 2. Από τα άτομα αυτά και αφού αποκλεισθούν άλλα συνήθη αίτια θωρακικού άλγους, όπως πρόπτωση μιτροειδούς, μυοσκελετικά ή και του οισοφάγου 3, παραμένει ποσοστό περίπου 1% των διαγνωστικών στεφανιογραφιών που μπορούν να χαρακτηρισθούν σαν "σύνδρομο X".

Σχεδόν συνώνυμα με το σύνδρομο X έχει χρησιμοποιηθεί και ο όρος "μικροαγγειακή στηθάγχη" καθώς πιστεύεται ότι στις πλείστες των περιπτώσεων υπάρχει αληθής ισχαιμία, που προκαλείται από διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας 4. Στα κριτήρια του ορισμού πρέπει να περιλαμβάνεται και η μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία σαν η πλέον αξιόπιστη διαγνωστική δοκιμασία για την ταυτοποίηση των ασθενών αυτών, όπως απέδειξαν οι Orherk και συνεργάτες το 1981 5. Εξάλλου, η ικανότητα ορισμού των ανατομικώς "φυσιολογικών" αγγείων με καθαρά αγγειογραφικά κριτήρια είναι μακριά από το ιδανικό. Το στεφανιαίο αθήρωμα είναι κυρίως μια νόσος του αγγειακού τοιχώματος, που προβάλλει στον αυλό μόνον σε προχωρημένο στάδιο όταν γίνεται αγγειογραφικά ορατό.

Χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι το μεγάλο ποσοστό παρουσίας γυναικών σε αντίθεση με την στεφανιαία νόσο. Το 70% των ασθενών είναι γυναίκες μέσης ηλικίας, 50 περίπου ετών 6. Η αιτία της γυναικείας επικράτησης στο σύνδρομο X είναι ακόμα άγνωστη παρόλο που έχουν ενοχοποιηθεί από ορισμένους ερευνητές οι γυναικείες ορμόνες (ανεπάρκεια οιστρογόνων) 7.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Η ακριβής αιτιολογία του συνδρόμου X παραμένει αμφίβολη και σε μεγάλο βαθμό υποθετική. Οι επικρατέστερες θεωρίες είναι οι παρακάτω:

1. Μικροαγγειακή στηθάγχη.

Η νόσος πιθανόν προκαλείται από πραγματική μυοκαρδιακή ισχαιμία με κύρια διαταραχή στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία (αγγεία με διάμετρο < 100μm), που δεν είναι ορατά στην αγγειογραφία 8. Ο μεταβολισμός του μυοκαρδίου είναι παθοφυσιολογικός, ιδιαίτερα η μυοκαρδιακή εξαγωγή οξυγόνου και ο μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος 9-10, και μπορεί να έχουμε είτε μείωση στην κατανάλωση γαλακτικού οξέος είτε και παραγωγή αυτού. Η στεφανιαία εφεδρεία είναι μειωμένη στο σύνδρομο X κι έτσι παρατηρείται μειωμένη αγγειοδιασταλτική απάντηση σε κολπική βηματοδότηση ή σε αγγειοδιασταλτικά όπως η διπιριδαμόλη, η αδενοσίνη 11-12 κ.α.

Η ισχαιμία και η στηθάγχη μπορεί να οφείλονται:

- α) Σε ανατομικό περιορισμό της στεφανιαίας εφεδρείας λόγω μείωσης της διατομής των μικρών στεφανιαίων αγγείων από ανάπτυξη υπερτροφίας στο μέσο χιτώνα αυτών 4-13, β) Σε ανώμαλη αγγειοσύσπαση των μικρών στεφανιαίων αγγείων με αναστρέψιμες ενδοαγγειακές αποφράξεις αυτών από συστατικά του αίματος 14, γ) Βλάβη της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής των μικρών αγγείων 15-16. Πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι η δυσλειτουργία αυτή οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή του ενδοθηλιογενούς παράγοντα χάλασης και στα αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης που έχουν βρεθεί σε αυτούς τους ασθενείς 17 και δ) μεικτές μορφές με τους αναφερθέντες παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς να συνυπάρχουν σε ποικίλο ποσοστό 13. Αυτές πιθανόν να είναι και οι πιο συχνές.

Ιστολογικά ευρήματα συνήθως λείπουν στο σύνδρομο X. Σε μερικούς ασθενείς περιγράφηκαν ιστολογικές αλλοιώσεις των μικρών αγγείων, αλλά σημαντικός αριθμός αυτών είχαν αρτηριακή υπέρταση και υπετροφία της αριστερής κοιλίας 18.

2. Υπέρμετρη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ).

Μερικοί ασθενείς έχουν αυξημένο τόνο του ΣΝΣ που παρεμβαίνει στην ανώμαλη αγγειοδραστικότητα του συνδρόμου 19-20. Ο αυξημένος τόνος του ΣΝΣ θεωρείται υπεύθυνος για την ταχεία αύξηση του γινομένου συχνότητας - πίεσης με την κόπωση στους ασθενείς με σύνδρομο X. Ο Lanza και οι συνεργάτες βρήκαν διαταραχή στην αδρενεργική νεύρωση του μυοκαρδίου με σπινθηρογράφημα με MIBG (μετα - ιωδοβενζυλογουανιδίο) στο 75% των ασθενών με σύνδρομο X 21. Ο μηχανισμός που ευθύνεται για την αύξηση του ΣΝΣ παραμένει αδιευκρίνιστος. Η ανησυχία, οι διαταραχές της συμπεριφοράς, η τάση σε υπερβολική αντίδραση σε ερεθίσματα και σε αγχώδεις καταστάσεις μπορεί να ευθύνεται, τουλάχιστον εν μέρει, για τη μεγάλη συμπαθητική

δραστηριότητα.

3. Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια.

Αρκετές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και την εξ αυτής υπερινσουλιναίμια, καθότι είναι γνωστό ότι η υπερινσουλιναίμια θεωρείται νεότερος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Έχει προταθεί η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία, τουλάχιστον σε μερικούς των ασθενών, να αποτελεί ένα μέρος του φάσματος των μικροαγγειακών νόσων που περιλαμβάνει τον σακχαρώδη διαβήτη και την αρτηριακή υπέρταση. Επειδή η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια περιγράφεται και στο μεταβολικό σύνδρομο θεωρείται ότι υπάρχει μια ενδιαφέρουσα αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα τους και προς αυτή την κατεύθυνση έχει στραφεί ένα μεγάλο μέρος της σύγχρονης έρευνας 22-23.

4. Διαταραχή της αντίληψης του πόνου.

Σε μερικούς ασθενείς με σύνδρομο X έχει βρεθεί ιδιαίτερα χαμηλός ουδός αίσθησης του πόνου 24, χωρίς όμως τα μέχρι σήμερα στοιχεία να είναι αρκετά.

5. Διαταραχές κινητικότητας του οισοφάγου.

Έχει περιγραφεί διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου λόγω πρωτοπαθούς δυσλειτουργίας των λείων μυϊκών ινών του και γένεση στηθαγχοειδούς άλγους σε ορισμένους ασθενείς με σύνδρομο X 25. Επίσης έχει περιγραφεί η ύπαρξη ενός νευρογενούς καρδιο-οισοφαγικού αντανακλαστικού που επηρεάζει την στεφανιαία μικροκυκλοφορία. Τέλος, έχουν αναφερθεί κι άλλες θεωρίες, όπως η έλλειψη των οιστρογόνων στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, η ύπαρξη ψυχιατρικών διαταραχών κ.α.

Κλινική εικόνα

Ο Θωρακικός πόνος είναι συνήθως παρόμοιος με τον πόνο της στεφανιαίας νόσου, μπορεί όμως να υπάρχουν και μη τυπικά στοιχεία και υπάρχει πτωχή ανταπόκριση στα υπογλώσσια νιτρώδη (>50% των ασθενών). Μπορεί να εκλύεται με την άσκηση, μπορεί όμως να εμφανίζεται και στην ηρεμία, να μην συνοδεύεται από εφίδρωση και να μην είναι σοβαρός και δυνατός 26.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Το ΗΚΓ ηρεμίας μπορεί να είναι φυσιολογικό ή να εμφανίζει μη ειδικές διαταραχές του ST-T.

Η δοκιμασία κόπωσης είναι θετική. Συνήθως όμως στους ασθενείς με σύνδρομο X η κατάσταση του ST εμφανίζεται σε ψηλότερο διπλό γινόμενο (συχνότητα X αρτηριακή πίεση) από ό,τι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο 27.

Με το υπερηχοκρδιογράφημα μπορεί να βρεθεί ανώμαλη συστολική και διαστολική λειτουργία, ενώ με το stress echo μπορεί να βρεθούν ενδείξεις ισχαιμίας 28.

Η περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφία έχει δείξει την ύπαρξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας στη διάρκεια του 24ωρου, με τις καθημερινές δραστηριότητες, η οποία μπορεί πολύ συχνά να είναι σιωπηλή 29.

Το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου με ραδιενεργό T 201 δείχνει ανατρέψιμα ελλείμματα σκιαγράφησης, που οφείλονται σε παροδικές διαταραχές της αιμάτωσης 30.

Ο στεφανιογραφικός έλεγχος δείχνει αγγειογραφικά ομαλές επικάρδιες στεφανιαίες αρτηρίες. Κατά τη δοκιμασία ενδοστεφανιαίας έγχυσης ακετυλοχολίνης οι στεφανιαίες αρτηρίες δεν εμφανίζουν ενδείξεις σπασμού. Έτσι γίνεται η διαφορική διάγνωση από τη στηθάγχη Prinzmetal.

Με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) εντοπίζονται διαταραχές στην αιμάτωση του μυοκαρδίου, που οφείλονται στη μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία. Με το PET γίνεται επίσης εκτίμηση της ανάπτυξης ισχαιμίας κατά τη διάρκεια της άσκησης 31.

Μελέτες με ενδοστεφανιαίο echo έδειξαν ευρύ φάσμα ευρημάτων: από φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες μέχρι αγγεία με πάχυνση του έσω χιτώνα και αθηρωματικές πλάκες 32.

Η καρδιακή βιοψία έχει δείξει υπετροφία, ανομοιόμορφη μυοκαρδιακή ίνωση και μέτρια ως σοβαρή μιτοχονδριακή διόγκωση εντός των μυοκαρδιακών κυττάρων 5.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση στο σύνδρομο X είναι καλοήθης όσον αφορά την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου. Συχνά όμως τα συμπτώματα επιμένουν κι έτσι η ποιότητα αυτών των ασθενών δεν είναι καλή, ενώ εμφανίζουν και ένα είδος αναπηρίας.

Σε μακροχρόνια παρακολούθηση, οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην αρχική παρουσία της νόσου αναπτύσσουν συχνά αρτηριακή υπέρταση, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή αποκλεισμό του αριστερού σκέλους. Οι ασθενείς με σύνδρομο X χωρίς αποκλεισμό του αριστερού σκέλους δεν μεταβάλλουν διαχρονικά το ΗΓΣ κόπωσης ή το Holter

ενώ ορισμένοι από τους ασθενείς με αποκλεισμό του αριστερού σκέλους παρουσιάζουν προσδευτική επιδείνωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα την ανάπτυξη συμφορητικής μυοκαρδιοπάθειας 33.

Θεραπεία

Η ενθάρρυνση των ασθενών αποτελεί σημαντικό μέρος της θεραπείας τους καθώς οι ασθενείς εμφανίζουν συχνά θωρακικό πόνο και ψυχολογική φόρτιση.

Οι μη καρδιακές αιτίες του θωρακικού πόνου πρέπει να έχουν διερευνηθεί και αποκλειστεί. Στις περιπτώσεις διαταραχών κινητικότητας του οισοφάγου και γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης η θεραπεία με ανταγωνιστές των H υποδοχέων φαίνεται ότι βοηθά.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το θεραπευτικό σχήμα με την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με σύνδρομο X.

Από πλευράς φαρμακευτικής αγωγής, οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου έχουν βρεθεί ιδιαίτερα χρήσιμοι στις περισσότερες των περιπτώσεων για έλεγχο της στηθάγχης και αύξηση της ανοχής στην κόπωση 34, κυρίως στους ασθενείς με υπέρμετρη αγγειοσύσπαση των αρτηριδίων. Οι β-αποκλειστές είναι ωφέλιμοι όταν είναι έκδηλος ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού 35.

Τα υπογλώσσια νιτρώδη ανακουφίζουν τον πόνο στο 50% των ασθενών αλλά δεν βελτιώνουν την ανοχή των ασθενών στην άσκηση 36.

Σε σύνδρομο X και συστηματική υπέρταση, η εναλαπρίλη έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την υπετροφία της αριστερής κοιλίας, ομαλοποιεί τα ελλείμματα αιματώσεως στο θάλλιο και αυξάνει την ικανότητα στην άσκηση 37.

Εφόσον υπάρχει γυναικεία επικράτηση στο σύνδρομο X όπου τα συμπτώματα αρχίζουν συνήθως μετά την εμμηνόπαυση, έχει προταθεί η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα, η οποία φαίνεται ότι μερικές φορές βοηθά όταν υπάρχει ανεπάρκειά τους 38.

Τέλος, φαίνεται ότι και η αμινοφυλλίνη ελαττώνει τον πόνο στην κόπωση και την πτώση του ST, ίσως γιατί προλαμβάνει την ανώμαλη κατανομή αίματος από υπερβολική έκκριση αδρεοσίνης 39.

Στους ασθενείς χωρίς στοιχεία ισχαιμίας αλλά και σε εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία πρέπει να γίνεται γενική υποστηρικτική αγωγή. Ο Cannon και συνεργάτες έδειξαν ότι χαμηλή δόση ιμιπραμίνης το βράδυ (25-50 Mg) μειώνει τον στηθαγχικό πόνο στους μισούς ασθενείς 40.

Συμπερασματικά, το καρδιακό σύνδρομο X αποτελεί ένα ετερογενές σύνδρομο που

περιλαμβάνει διάφορες παθοφυσιολογικές οντότητες με πολλές προβληματίζουσες παρατηρήσεις. Παρόλη την εκτεταμένη έρευνα των τελευταίων χρόνων, το σύνδρομο X συνεχίζει να δικαιολογεί το όνομά του.

Βιβλιογραφία

1. Kemp HG: Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973, 32: 375-6.
2. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R: The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of six years experience. *Am J Med* 1973, 54: 7.5-742.
3. Dart AN, Alban Davies H, Dalal J, Rutley M, Henderson AH: "Angina" and normal coronary arteriograms: a follow up study. *Eur Heart J* 1980, 1: 97-100.
4. Cannon RO, Epstein SE: "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988, 61: 1338-1343.
5. Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Durr C, Gravert B, Mehmel HC, Schwarz F, Kubler W: Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary angiograms. *Circulation* 1981, 63: 817-825.
6. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC et al: Coronary vasodilator reserve, pain perception and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994, 90: 50-60.
7. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO et al: Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994, 89: 2545.
8. Cianflone D, Lanza GA, Maseri A: Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes. *Eur Heart J* 1995, 16 (Suppl I): 96-103.
9. Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE: Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *Am J Coll Cardiol* 1983, 1: 1359-73.
10. Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF, Wilst SM: 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.
11. Arbogast R, Bourassa MG: Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary
12. Greenberg MA, Grose RM, Neuberger N, Silverman R, Strain JE, Cohen MV: Impaired coronary vasodilator responsiveness as a cause of lactate production during pacing - induced ischemia in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *Am J Coll Cardiol* 1987, 9: 743-51.
13. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T: Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991, 17: 499-506.
14. Kaski JC, Elliot PM: Angina pectoris and normal coronary arteriograms: clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol* 1995, 76: 35D-42D.
15. Piatti PM, Fragasso G, Monti LD, et al: Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *JACC* 1999, 34 (5) 1452-1460.
16. Cannon RO: Does coronary endothelial dysfunction cause myocardial ischemia in absence of obstructive coronary artery disease? *Circulation* 1997: 96: 3251-4.
17. Cox ID, Botker HE, Bagger JP, Sonne HS, Kristensen BO, Kaski JC: Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms *JACC* 1999, 34 (2): 455-460.
18. Mosser MM, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y: Histologic evidence for small - vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986, 74: 964-972.
19. Ishihara T, Seki I, Yamada Y, Tamoto S, et al: Coronary circulation, myocardial metabolism and cardiac catecholamine flux in patients with syndrome X. *J Cardiol* 1990, 20: 267-274.
20. Bugiardini R: Epicardial coronary artery reactivity in patients with syndrome X: the role of increased adrenergic tone. *Coronary Artery Disease* 1992, 3: 547-554.
21. Lanza GA, Giordano A, Pristipino C et al: Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by 123 I. *Circulation* 1997 96 (3): 821-826.
22. Alexopoulos D, Olympios C, Psiroyiannis A et al: Hyperinsulinaemia in syndrome X: a marker of thw syndrome? *J Cardiol Risk* 1994, 1(1): 69-73.
23. Botker HE, Baggar N, Ovesen SJ et al: Insulin resistance and microvascular angina. *Lancet* 1991, 337: 456-457.
24. Pasceri V, Lanza GA, Buffon A, Montenero AS, Crea F, Maseri A: Role of abnormal pain sensitivity and behavioral in determining chest pain in syndrome X. *Jacc* 1998, 31 (1): 62-66.
25. Chauhan A, Petch MC, Schofield PM: Cardiooesophageal reflex in humans as a mechanism for "linked angina". *Eur Heart J* 1996, 17 (3): 329-331.
26. Ammann P, Marschall S, Kraus M et al: Characteristics and prognosis of myocardial infrac-

- tion in patients with normal coronary arteries. *Chest* 2000, 117 (2): 33-338.
27. Beltrame JF, Horowitz JD: ST elevation secondary to microvascular dysfunction. *JACC* 1999, 34, 312-313.
 28. Kaski J, Crea F, Nihoyannopoylos P et al: Syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function, a long term follow up. *JACC* 1995, 25: 807-814.
 29. Kaski J, Crea F, Nihoyannopoylos P, Hackett D, Maseri A: Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1986, 58: 1242-1247.
 30. Tweddel AC, Marti W, Hutton I: Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J* 1992, 68: 48-50.
 31. Kaski JC: Cardiac imaging in syndrome X: the problem of "reserve redistribution". *Eur Heart J* 1996, 17 (10): 1482-1487.
 32. Wiederman JG, Schwartz A, Apfelbaum M et al: Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with syndrome X. An ultrasound study. *JACC* 1995, 25: 131-135.
 33. Perin E, Petersen F, Massumi A. Rate-related left bundle branch block as a cause of non ischemic chest pain. *Cathet. Cardiovasc Diagn* 1991, 22: 45-46.
 34. Montorsi P, Cozzi S, Loaldi A, Fabbicocchi FF, Polese A: Acute coronary vasomotor effects of nifedipine and therapeutic correlates in syndrome X. *Am J Cardiol* 1990, 66: 302-307.
 35. Lanza GA, Colonna G, Pascer V, Maseri A: Atenolol versus amlodipine versus isosorbite-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999, 84 (7): 854-856.
 36. Lanza GA, Bia E, Crea F, Maseri A: Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. Clinical and pathophysiological implications. *Circulation* 1994, 90 (6): 2695-700.
 37. Iriarte MM, Caso R, Murga N et al: Microvascular angina in systemic hypertension: Diagnosis and treatment with Enalapril. *Am J Cardiol* 1995, 76: 31d-34d.
 38. Collins P: Hormone replacement therapy and syndrome X. *Br J Obstet Gynaecol* 1996 (Suppl 13): 68-71.
 39. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L' Abbate A: Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *JACC* 1989, 14: 1450-1453.
 40. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R et al: Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994, 330: 1411-1417.