

La stimolazione spinale epidurale nel trattamento dell'angina pectoris refrattaria. Efficacia clinica, complicanze e mortalità a lungo termine. Studio retrospettivo multicentrico italiano

Massimo Romanò*, Antonio Auriti**, Roberto Cazzin***, Giuseppe Chiarandà****, Antonio Circo*****, Anna De Luca[§], Francesco Di Pede*****, Dario Fiume[°], Salvatore Greco**, Antonio Grieco*, Salvatore Mangiameli*****, Mario Maritano[§], Francesco Mazzarino^{§§}, Gianpaolo Pinato^{§§§}, Salvatore Raciti*****, Antonio Raviele*****, Massimo Santini**, Furio Zucco^{§§§§}, Guerrino Zuin*****

Divisioni di Cardiologia, *Ospedale S. Corona, Garbagnate Milanese (MI), **Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma, ***Ospedale Civile, Portogruaro (VE), ****Ospedale Garibaldi, Catania, *****Ospedale SS. Luigi e Currò, Catania, *****Ospedale Umberto I, Mestre (VE); Servizi di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica, [§]Ospedale Molinette, Torino, ^{§§}Ospedale SS. Luigi e Currò, Catania, ^{§§§}Ospedale Umberto I, Mestre (VE), ^{§§§§}Ospedale S. Corona, Garbagnate Milanese (MI); [°]Divisione di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma

Key words:
Spinal cord stimulation;
Angina pectoris.

Background. Spinal cord stimulation has been used for many years in the treatment of refractory angina pectoris. Its anti-anginal and anti-ischemic effect has been well documented in several studies, but the long-term efficacy, safety and survival rate are not well known. The aim of this study was to carry out a retrospective analysis of a series of patients from the Italian Multicenter Registry, the data of which were collected in five centers, by means of a questionnaire.

Methods. One hundred and thirty patients (83 males, 47 females, mean age 74.8 ± 9.8 years) were submitted to spinal cord stimulator implantation for refractory angina pectoris in the period 1988-1995 and controlled during a mean follow-up of 31.4 ± 25.9 months. A previous myocardial infarction had already occurred in 69.3% of patients, whereas in 67.6% multivessel coronary artery disease was documented. A left ventricular dysfunction (ejection fraction < 0.40) was present in 34% of patients; bypass surgery and coronary angioplasty were performed in 49.6% and in 27% of patients respectively. In 96.3% of cases revascularization procedures were not advisable.

Results. A complete follow-up of 116 patients (89.2%) was available. The spinal cord stimulator induced a significant reduction in NYHA functional class from 2.5 ± 1.2 to 1.5 ± 0.9 ($p < 0.01$). During the follow-up 41 patients (35.3%) died, and in 14.2% a new acute myocardial infarction developed. The total percentage of minor spinal cord stimulation-related complications was 6.8%. No major complications occurred. The annual total mortality rate was 6.5%, whereas the cardiac mortality rate was 5%. Compared to the survivors, patients who died showed a higher incidence of left ventricular dysfunction, previous myocardial infarction and bypass surgery at implantation.

Conclusions. In our experience, spinal cord stimulation is an effective therapy in patients affected by refractory angina pectoris and who cannot undergo revascularization procedure. The complication rate is low, with the total and cardiac mortality showing a trend as that reported for patients with similar coronary disease.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (1): 97-102)

Introduzione

Nonostante il moderno trattamento della cardiopatia ischemica si possa avvalere di molteplici opzioni farmacologiche, di rivascolarizzazione meccanica e chirurgica e di più sperimentali tecniche di aumento del flusso miocardico quale la laserterapia¹⁻⁴, una piccola percentuale di pazienti coronaropatici lamenta angina cronica in-trattabile.

In questi soggetti, spesso già sottoposti a procedure di rivascolarizzazione miocardica, la neurostimolazione midollare (stimolazione spinale epidurale-SSE) ha da circa 15 anni ripetutamente dimostrato una buona efficacia nel controllo dei sintomi e nel miglioramento della qualità della vita⁵⁻¹¹.

L'impiego della SSE come terapia antalgica nella cura dell'angina pectoris refrattaria trae supporto teorico razionale dal

Ricevuto il 15 luglio 1999; nuova stesura il 10 novembre 1999; accettato il 19 novembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Massimo Romanò

Via Ausonio, 6
20123 Milano

lavoro di Melzack e Wall¹², che formularono nel 1965 un'originale ipotesi alla base della regolazione e della trasmissione del segnale doloroso, la cosiddetta "teoria del cancello".

Oltre ad un indubbio effetto antalgico "puro", sono presenti in letteratura evidenze clinico-strumentali relative anche ad un effetto antischemico della SSE, mediato probabilmente da più meccanismi¹³⁻²⁰.

Tuttavia il numero relativamente limitato di pazienti trattati, la ancora parziale conoscenza dei meccanismi d'azione e la mancanza di studi controllati non consentono conclusioni certe sulla sicurezza della metodica e sulla sua possibilità di influire favorevolmente sulla prognosi dei pazienti con angina intractabile.

Pertanto, in tutte le casistiche pubblicate, non sembra evidenziarsi un'aumentata mortalità nei pazienti trattati²¹⁻²³; in particolare, in relazione al timore che la SSE cancelli il segnale d'allarme rappresentato dal dolore stenocardico, in uno studio relativo a soggetti sottoposti a SSE, e colpiti in seguito da infarto miocardico acuto, è stato dimostrato come la sintomatologia algica sia stata sempre adeguatamente riconosciuta, consentendo a tutti i 45 pazienti un tempestivo ricovero ospedaliero²⁴.

Va inoltre ricordato che, per quanto riguarda la SSE, non è possibile disegnare uno studio randomizzato in cieco su larga scala sia per l'elevato numero di pazienti da arruolare in tempi relativamente brevi sia per l'indispensabile presenza delle parestesie, nell'area precordiale sede del dolore spontaneo, quale elemento considerato attualmente necessario ad un corretto impiego della tecnica.

Per poter contribuire ad una maggiore conoscenza circa l'efficacia e la sicurezza della SSE, in termini di mortalità e morbidità, in pazienti con angina intractabile, è stato condotto, in alcuni Centri italiani da tempo impegnati in questo campo, uno studio multicentrico retrospettivo, di cui vengono riportati i risultati.

Materiali e metodi

I dati relativi allo studio sono stati raccolti retrospettivamente mediante l'impiego di un questionario distribuito a 5 Centri italiani, nell'ambito di una ricerca internazionale di analisi di efficacia, mortalità e morbidità. I Centri partecipanti sono stati le Divisioni di Cardiologia degli Ospedali Garibaldi e SS. Luigi e Currò di Catania, S. Corona di Garbagnate Milanese (MI), Umberto I di Mestre (VE), San Filippo Neri di Roma e il Servizio di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica dell'Ospedale Molinette di Torino.

Negli anni 1988-1995, 130 pazienti (83 maschi, 47 femmine, età media 74.8 ± 9.8 anni) sono stati sottoposti ad impianto di neurostimolatore midollare per angina pectoris refrattaria.

La tecnica di impianto del neurostimolatore, eseguito in condizioni di sterilità in sala operatoria, è

quella abituale¹¹. In breve, a paziente prono, previa anestesia locale, si introduce per via percutanea, con la tecnica detta del "mandrino liquido", un ago di Thuoy nello spazio peridurale, in genere fra D6 e D7. Attraverso l'ago viene inserito un elettrodo multipolare il cui apice è fatto risalire sotto controllo fluoroscopico sino a livello di C7-D1. Raggiunto il livello ritenuto idoneo l'elettrodo è connesso ad un generatore esterno e si esegue una stimolazione di prova di intensità tale da indurre parestesie in un'area che deve essere sovrapponibile a quella di distribuzione del dolore anginoso. L'elettrodo, fissato ai tessuti circostanti in sede vertebrale, viene quindi connesso ad un estensore "tunnellizzato" a livello sottocutaneo e collegato ad un generatore esterno, nel caso di stimolazione provvisoria, o ad un generatore, alloggiato in una tasca sottocutanea in sede addominale o toracica, in caso di stimolazione definitiva.

In alcuni Centri in cui è stato eseguito lo studio si è proceduto ad un periodo di 3-4 settimane di stimolazione temporanea "test" e successivamente all'impianto di SSE definitiva.

Nei primi impianti effettuati sono stati utilizzati elettrodi bipolari; successivamente si sono resi disponibili in commercio elettrodi tetrapolari, che consentono di ovviare alle possibili microdislocazioni tramite opportune variazioni di polarità, mediante programmazione telemetrica.

Sono disponibili attualmente due tipi di neurostimolatore, uno a radiofrequenza (che richiede, per il suo funzionamento, l'applicazione di un'antenna circolare connessa al neurostimolatore collocata sulla cute sovrastante il ricevitore precedentemente "intascato" e collegato all'elettrodo) ed uno, largamente il più usato ed impiantato in tutti i pazienti oggetto del nostro lavoro, di tipo telemetrico multiprogrammabile. I parametri di stimolazione di uno SSE telemetrico sono: tensione di stimolazione variabile da 0.5 a 10 V; durata dell'impulso variabile da 0.05 a 0.45 ms; frequenza di stimolazione variabile da 2 a 130 Hz.

Usualmente, nel trattamento dell'angina, sono impiegate tensioni comprese fra 0.5 e 4 V, durate di impulso di 0.21-0.3 ms e frequenze di 50-85 Hz.

La forma d'onda tipica di un neurostimolatore è rettangolare e monofasica.

Le caratteristiche cliniche di base dei pazienti sono illustrate nella tabella I.

Lo studio ha avuto come oggetto l'andamento della mortalità totale e cardiaca, l'efficacia clinica della neurostimolazione, l'incidenza di complicanze ad essa legate e di infarto miocardico non fatale nella popolazione globale. Inoltre sono state analizzate le differenze di questi parametri e delle principali caratteristiche cliniche nel sottogruppo dei pazienti deceduti rispetto a quello dei sopravvissuti, allo scopo di valutare eventuali interferenze sfavorevoli della SSE.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il test t di Student a due code per dati appaiati.

Tabella I. Caratteristiche cliniche generali.

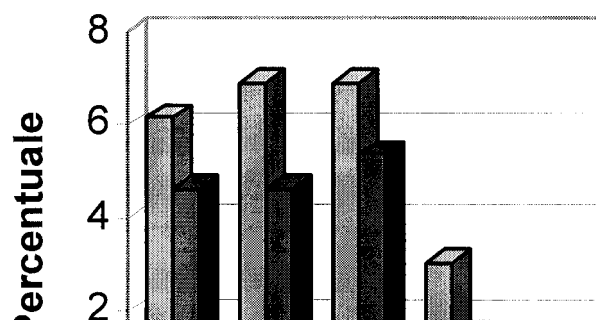
Dati cardiovascolari	
Durata dell'angina (anni)	5.3 ± 5.8
Classe funzionale NYHA	2.5 ± 1.2
Frazione di eiezione < 0.40	34%
Pregresso infarto miocardico acuto	69.3%
Malattia trivale	67.8%
Pregressa angioplastica coronarica	27%
Pregresso bypass aortocoronarico	49.6%
Pazienti non rivascolarizzabili	96.3%
Fattori di rischio	
Familiarità	61.1%
Iperensione arteriosa	69.4%
Ipercolesterolemia	66.7%
Fumo	37.7%
Diabete mellito	32.7%
Terapia farmacologica	
Calcioantagonisti	95.8%
Betabloccanti	79.2%
ACE-inibitori	43%
Nitrati	99.2%

Risultati

Sono disponibili i dati completi riferiti a 116 pazienti, pari all'89.2% della casistica, il cui follow-up medio è stato di 31.4 ± 25.9 mesi.

Durante tale periodo sono deceduti 41 pazienti, pari al 35.3% della popolazione, con una mortalità media annua totale del 6.5% e cardiaca del 5%. Nelle figure 1 e 2 sono rappresentate, rispettivamente, la distribuzione annua della mortalità e la curva attuariale di sopravvivenza.

La SSE si è dimostrata altamente efficace nel controllo dei sintomi nella maggior parte dei pazienti, con una variazione significativa di classe funzionale NYHA, dal momento dell'arruolamento all'ultimo controllo, di 2.5 ± 1.2 vs 1.5 ± 0.9 ($p < 0.01$). In particolare, in oc-

**Figura 2.** Curva attuariale di sopravvivenza nel corso del follow-up, espresso in giorni.

casioni dell'ultimo screening, solo il 6.2% era ancora gravemente sintomatico (IV classe funzionale NYHA).

Dopo l'impianto di SSE un infarto miocardico acuto è stato diagnosticato nel 14.2% dei casi, complicanze correlate alla SSE si sono verificate nel 6.8% dei casi (riferite a microdislocazioni, fratture elettrodiche o disfunzioni del sistema stimolante), mentre il 44.4% dei pazienti è stato ricoverato almeno una volta per angina.

Sono state inoltre evidenziate alcune differenze cliniche significative, riportate nella tabella II, nei pazienti sopravvissuti rispetto ai deceduti.

Questi ultimi mostravano, in fase di arruolamento, una maggiore incidenza di precedente intervento di rivascolarizzazione miocardica, di disfunzione ventricolare sinistra e di infarto miocardico.

Discussione

L'angina refrattaria (angina persistente in classe funzionale avanzata nonostante terapia farmacologica ai dosaggi massimali tollerabili, non passibile di rivascolarizzazione) è progressivamente divenuta, negli ultimi anni, un evento clinico relativamente poco frequente, grazie ai progressi in campo farmacologico, interventistico

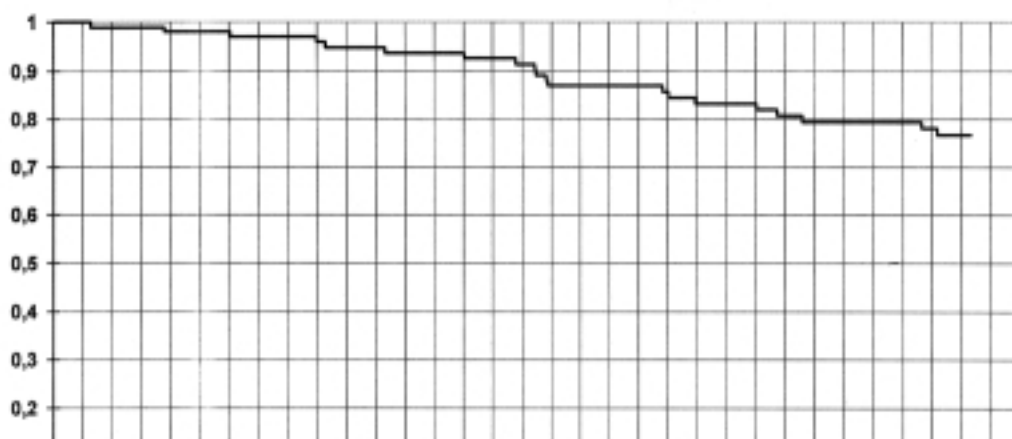
**Figura 1.** Andamento della mortalità totale e cardiaca annua nel corso del follow-up.

Tabella II. Differenze cliniche nei due sottogruppi di pazienti.

	Totale pazienti (n=116)	Deceduti (n=41)	Viventi (n=75)	p
Follow-up medio (mesi)	31.4 ± 25.9	26.6 ± 25.8	34.8 ± 26.4	
Dati demografici				
Maschi	64.1%	70%	60.3%	NS
Età (anni)	74.8 ± 9.8	75.2 ± 10	73.7 ± 9.9	NS
Dati cardiovascolari				
Durata dell'AP (anni)	5.3 ± 5.8	6.8 ± 6.4	4.1 ± 5.1	NS
Classe NYHA pre-SSE	2.5 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.3 ± 1.3	NS
Classe NYHA post-SSE	1.5 ± 0.9	1.8 ± 1.01	1.3 ± 0.8	< 0.05
Infarto miocardico	69.3%	87.8%	66.2%	< 0.05
Frazione di eiezione < 0.40	34.0%	58.6%	23.1%	< 0.05
Malattia trivale	67.6%	78.8%	63.8%	NS
CABG	49.6%	62.5%	39.7%	< 0.05
PTCA	27.0%	25.0%	29.4%	NS

AP = angina pectoris; CABG = bypass aortocoronarico; PTCA = angioplastica coronarica; SSE = stimolazione spinale epidurale.

(sempre più vasto impiego ed efficacia dell'angioplastica coronarica, associata all'impianto di stent), e chirurgico (utilizzo esteso dell'arteria mammaria interna, sviluppo del bypass aortocoronarico per via minitoracotomica a cuore battente, ecc.)^{1,3,4}.

Più recentemente la rivascolarizzazione miocardica con laserterapia per via minitoracotomica o toracoscopica e per via percutanea hanno aggiunto un'ulteriore soluzione ai pazienti con angina grave².

Fra le opzioni alternative a quelle tradizionali, la SSE si è dimostrata efficace, nella maggior parte dei pazienti affetti da angina intrattabile e non passibili di rivascolarizzazione meccanica o chirurgica, nel migliorare la qualità della vita, nel ridurre la frequenza di crisi anginose ed il consumo di nitrati ad azione rapida^{6-8,10,11,25,26}.

Parallelamente sono riportati studi clinici di documentazione di un possibile effetto antischemico, evidenziato da un aumento della capacità lavorativa, da un miglioramento del metabolismo del lattato, da un minore slivellamento del tratto ST a parità di frequenze di pacing o di carico di lavoro massimo paragonabile^{7,11,13}, e, in alcuni soggetti, da un aumento di perfusione miocardica distrettuale, in particolare attraverso una sua ridistribuzione tra regioni con differente flusso basale^{18,19}.

La principale obiezione avanzata ad un più vasto impiego della SSE nel trattamento dell'angina pectoris intrattabile è relativa al rischio di esercitare un'esclusiva azione antalgica, senza interferenza positiva sul processo ischemico, sopprimendo quindi solo il segnale d'allarme¹⁶, con possibile incremento di mortalità.

Nei lavori che si sono occupati specificamente dell'argomento sono segnalati riduzione del carico ischemico totale, del numero degli eventi ischemici e degli episodi anginosi, senza incremento del quadro aritmico^{21,27}.

Inoltre, pur non essendo mai stato condotto uno studio clinico controllato, non emergono dati che facciano ipotizzare un aumento significativo di mortalità nei pazienti sottoposti a SSE.

In particolare, De Jongstee et al.²⁸ hanno riportato, in uno studio policentrico retrospettivo, un tasso annuo di mortalità dell'8%, con una quota del 68% per cause cardiache.

I nostri dati, relativi ad una vasta popolazione di pazienti, pur con i limiti tipici di uno studio retrospettivo, confermano la sicurezza e l'efficacia della SSE nella terapia dell'angina pectoris refrattaria.

La mortalità totale media annua è stata del 6.5%, mentre la mortalità per cause cardiache si è stabilizzata intorno al 5% annuo, concentrandosi entrambe nei primi 3 anni dopo l'impianto. Queste percentuali, in considerazione della composizione della casistica, con larga prevalenza di pazienti con malattia trivale e pregresso infarto miocardico e soprattutto non rivascolarizzabili o a rischio operatorio elevato, sono sostanzialmente in accordo con quelle riportate nei grandi trial relativi a pazienti con caratteristiche clinico-angiografiche simili²⁹.

Bassa mortalità viene segnalata anche in uno studio comparativo tra SSE e bypass aortocoronarico in 101 pazienti con angina pectoris e non candidati ottimali ad una procedura di rivascolarizzazione miocardica o con rischio chirurgico elevato: un solo paziente nel gruppo trattato con neurostimolazione verso 7 pazienti nel gruppo chirurgico, unitamente ad una minor incidenza di complicanze cerebrovascolari.

Altrettanto in linea con quanto noto in letteratura, la mortalità è stata significativamente superiore in pazienti con pregresso infarto miocardico (87.8 vs 66.2%) e disfunzione ventricolare sinistra (58.6 vs 23.1%). Fattore significativamente correlato con la prognosi negativa è stato anche un precedente intervento di rivascolarizzazione miocardica (62.7 vs 39.7%).

Ad un follow-up medio di più di 2 anni, inoltre, si mantiene una buona efficacia antianginosa della SSE, con una riduzione significativa della classe funzionale NYHA, confermando i dati già presenti in letteratura e rispettando il presupposto fondamentale alla base dell'impianto della neurostimolazione, e cioè il

controllo della sintomatologia dolorosa in una particolare popolazione di pazienti, che richiede un approccio palliativo analogo a quello riservato ad altre malattie non curabili e gravemente penalizzanti la qualità della vita.

Gonzalez-Darder et al.³⁰, analizzando questo particolare aspetto, riportano un significativo miglioramento dei principali parametri relativi alla qualità della vita, analizzati secondo il Nottingham Health Profile.

I nostri dati sottolineano che la SSE non modifica sfavorevolmente la storia naturale dei pazienti con angina refrattaria, come temuto in passato.

Ci preme sottolineare come i casi di infarto miocardico diagnosticati nel corso del follow-up siano stati tutti identificati tempestivamente; la sintomatologia dolorosa è sempre stata quella tipica, non è stata modificata dalla SSE né, peraltro, la stessa ha contribuito a dominarne o a facilitarne il controllo. Non emergono infine dati che facciano ipotizzare che in qualche caso la completa analgesia abbia potuto ritardare o addirittura impedire la diagnosi corretta di infarto acuto del miocardio.

Ciò è in linea con dati recentemente pubblicati^{11,31}.

Sulla base della nostra esperienza possiamo inoltre affermare che la SSE non rappresenta una metodica pericolosa, poiché l'incidenza di complicanze ad essa correlate è significativamente più bassa di quella riportata da altri autori (40%)²⁸, e risulta secondaria a problematiche prevalentemente a carico dell'elettrodo.

Lo studio ha indubbiamente dei limiti: è di tipo retrospettivo, non controllato e solo in una parte di pazienti sono stati eseguiti test di valutazione strumentale, in grado di poter analizzare l'efficacia della SSE anche in termini antischemici e non solo antalgici.

Tuttavia riteniamo che il valore della nostra esperienza risieda in primo luogo nella numerosità della casistica, in secondo luogo nella dimostrazione della sicurezza e dell'efficacia, a medio termine, della SSE nel trattamento dell'angina pectoris refrattaria e infine anche nella durata del follow-up di molti pazienti, superiore a 3 anni.

Pur ritenendo necessarie ulteriori indagini prospettiche allo scopo di meglio definire i meccanismi d'azione e le caratteristiche cliniche ed angiografiche dei pazienti candidati alla SSE, riteniamo che la tecnica debba entrare a far parte della gamma di trattamenti raccomandabili in alcuni sottogruppi di soggetti affetti da malattia coronarica non diversamente curabile.

Una conferma del ruolo ormai consolidato della SSE nella terapia della cardiopatia ischemica viene anche da una recente Consensus Conference europea³², che ha inserito l'angina refrattaria fra le indicazioni accettate all'impiego della neurostimolazione midollare.

Riassunto

Razionale. La stimolazione spinale epidurale è una tecnica antalgica nota da tempo ed è attualmente im-

piegata anche nel trattamento dell'angina pectoris refrattaria. La sua attività antischemica è stata documentata in numerosi studi, ma sono ancora pochi i dati relativi ai risultati a lunga distanza in termini di efficacia, sicurezza e mortalità. Scopo dello studio è stato analizzare retrospettivamente la casistica proveniente da cinque centri partecipanti al Registro Italiano Multicentrico.

Materiali e metodi. Centotrenta pazienti (83 maschi, 47 femmine, età media 74.8 ± 9.8 anni) sono stati sottoposti ad impianto di stimolatore spinale epidurale per angina pectoris refrattaria nel periodo 1988-1995 e controllati in un follow-up medio di 31.4 ± 25.9 mesi. Nel 69.3% dei pazienti si era verificato un infarto miocardico, nel 67.6% era presente malattia trivale, nel 34% una frazione di eiezione < 0.40 , mentre era stato eseguito bypass aortocoronarico nel 49.6% o angioplastica nel 27%. Il 96.3% dei pazienti non era stato giudicato rivascolizzabile all'atto dell'arruolamento.

Risultati. I dati completi disponibili si riferiscono a 116 pazienti (89.2%). La stimolazione spinale epidurale ha indotto una riduzione significativa della classe funzionale NYHA da 2.5 ± 1.2 pre-impianto a 1.5 ± 0.9 all'ultimo controllo ($p < 0.01$). Durante il follow-up 41 pazienti (35.3%) sono deceduti, il 14.2% ha presentato una recidiva di infarto miocardico, il 6.8% complicanze correlate alla stimolazione spinale epidurale. La mortalità totale media annua è stata del 6.5%, quella cardiaca del 5%. I pazienti deceduti, rispetto ai sopravvissuti, presentavano all'impianto maggior incidenza di frazione di eiezione < 0.40 , infarto miocardico e bypass aortocoronarico pregressi.

Conclusioni. La stimolazione spinale epidurale si è dimostrata una tecnica efficace nella terapia dell'angina pectoris refrattaria, gravata da una bassa incidenza di complicanze e da una mortalità simile a quella riportata in letteratura per pazienti con analoga gravità di malattia coronarica.

Parole chiave: Stimolazione spinale epidurale; Angina pectoris.

Bibliografia

1. Schoebel FC, Frazier H, Jessurum GAJ, et al. Refractory angina pectoris in end-stage coronary artery disease: evolving therapeutic concepts. *Am Heart J* 1997; 134: 587-602.
2. Calafiore AM, Teodori G, Di Gianmarco G, et al. Minimally invasive coronary artery bypass grafting on a beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997; 63 (Suppl 6): 72-5.
3. Leschke M, Schoebel FC, Mecklenbeck W, Stein D, Jax TW, Strauer BE. Long-term intermittent urokinase therapy in end-stage coronary artery disease and refractory angina pectoris: a randomized dose-response trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 575-84.
4. Mulcahy D, Knight C, Stables R, Fox K. Lasers, burns, cuts, tingles and pumps: a consideration of alternative treatments for intractable angina. *Br Heart J* 1994; 71: 406-7.
5. Murphy DF, Giles KE. Dorsal column stimulation for pain relief from intractable angina pectoris. *Pain* 1987; 28: 365-8.
6. Mannheimer C, Augustinsson LE, Carlsson CA, Manhem K,

- Wilhelmsson C. Epidural spinal electrical stimulation in severe angina pectoris. *Br Heart J* 1988; 59: 56-61.
7. Sanderson JE, Brooksby P, Waterhouse D, Palmer RBG, Neubauer K. Epidural spinal electrical stimulation for severe angina: a study of its effects on symptoms, exercise tolerance and degree of ischemia. *Eur Heart J* 1993; 13: 628-33.
8. De Jongstee MJL, Hautvast RW, Hillege HL, Lie KI, for the Working Group on Neurocardiology. Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for intractable angina pectoris: a prospective, randomized clinical study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1592-7.
9. Eliasson T, Augustinsson LE, Mannheimer C. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris - presentation of current studies, indications and clinical experience. *Pain* 1996; 65: 169-79.
10. Hautvast RW, De Jongstee MJL, Staal MJ, van Gielst WH, Lie KI. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J* 1998; 136: 1114-20.
11. Greco S, Auriti A, Fiume D, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a two-year follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 26-32.
12. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-9.
13. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, et al. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ* 1993; 307: 177-80.
14. Linderroth B, Fedorcsak I, Meyersson BA. Peripheral vasodilatation after spinal cord stimulation: animal studies of putative effector mechanism. *Neurosurgery* 1991; 28: 187-95.
15. Mannheimer C, Emanuelsson H, Larsson G, Waagstein F, Augustinsson LE, Eliasson T. Myocardial release of endogenous opioids in the human heart and the effect of epidural spinal electrical stimulation in pacing induced angina pectoris. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 107A.
16. Chandler MJ, Brennan TJ, Garrison DW, Kim KS, Schwartz PJ, Foreman RD. A mechanism of cardiac pain suppression by spinal cord stimulation: implication for patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1993; 14: 96-105.
17. De Landsheere C, Mannheimer C, Habets A, et al. Effect of spinal cord stimulation on regional myocardial perfusion assessed by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1143-9.
18. Hautvast RW, Blanksma PK, De Jongstee MJ, et al. Effect of spinal cord stimulation on myocardial blood flow assessed by positron emission tomography in patients with refractory angina pectoris. *Am J Cardiol* 1996; 77: 462-7.
19. Mobilia G, Zuin G, Zanco P, et al. Effetti della stimolazione spinale epidurale sul flusso miocardico regionale in pazienti con angina pectoris refrattaria. Uno studio con tomografia ad emissione di positroni. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 1113-9.
20. Romanò M, Zucco F, Allaria B, Grieco A. La stimolazione spinale epidurale nel trattamento dell'angina pectoris refrattaria. Meccanismi d'azione, risultati clinici ed indicazioni attuali. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 71-9.
21. Eliasson T, Jern S, Augustinsson LE, Mannheimer C. Safety aspects of spinal cord stimulation in severe angina pectoris. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 845-50.
22. ten Vaarverk IAM, Jessurun GAJ, De Jongstee MJL. Retrospective analysis of mortality in patients with spinal cord stimulation for angina pectoris. (abstr) In: Proceedings of the International Symposium Progress in Clinical Pacing. Cardiol 1996; 14: 199.
23. 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: 1157-63.
24. Andersen C, Hole P, Oxhej H. Does pain relief with spinal cord stimulation for angina conceal myocardial infarction? *Br Heart J* 1994; 74: 419-21.
25. Cazzin R, Zuin G, Pinato GP, Romanò M, Zucco F. La stimolazione spinale epidurale nell'angina pectoris refrattaria: esperienze cliniche. (abstr) *G Ital Cardiol* 1995; 25 (Suppl I): 353.
26. Mangiameli S, Circo A. La stimolazione epidurale permanente nel trattamento dell'angina refrattaria. In: Atti del Convegno Firenze Aritmie '97. Firenze, 1997: 147-58.
27. De Jongstee MJL, 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: 413-8.
28. TenVaarwerk IA, Jessurun GA, DeJongstee MJ, et al, for the Working Group on Neurocardiology. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. *Heart* 1999; 82: 82-8.
29. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival. Overview of 10 year results from randomised trials by Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
30. Gonzalez-Darder JM, Vazquez JL, Canela P, et al. Calidad de vida del paciente con angina instable tratado con estimulación eléctrica medular. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 768-70.
31. Murray S, Carson KGS, Ewings PD, et al. Spinal cord stimulation significantly decreases the need for acute hospital admission for chest pain in patients with refractory angina pectoris. *Heart* 1999; 82: 89-92.
32. Task Force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). A consensus statement on neuromodulation of pain. *European Journal of Pain* 1998; 2: 203-9.