

Considerazioni sull'Angina Pectoris

Remarks on Angina Pectoris

Sabino Scardi, Luca Perazza

ABSTRACT: *Remarks on Angina Pectoris. S. Scardi, L. Perazza.*

In the first volume of the New England Journal of Medicine of 1812, J. Warren published a paper on the subject of angina pectoris, in which clearly emerge the difficulties facing the physicians of that time in trying to formulate a correct diagnosis and prescribe the right therapy.

We thought it would be certainly of interest to offer our readers an Italian translation of this article, obviously with

some stylistic modifications and supplemented with information coming from other historical scientific works.

William Heberden in his report on "breast pain" was the first physician to use the term "angina" and the description of symptoms that he gave in 1772 is still today valid and correct.

Keywords: *angina pectoris, history of cardiology.*

Monaldi Arch Chest Dis 2005; 64: 67-71.

Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Triestina, Trieste.

Corresponding author: Sabino Scardi; Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Triestina; Via Farneto 3 - I-34100 Trieste, Italy; E-mail address: sabino.scardi@ass1.sanita.fvg.it

"Ogni sintomo ha un valore nel passato, nel presente e per l'avvenire".

Ibn Sina (Avicenna)

Nel primo numero del primo volume del New England Journal of Medicine nel lontano 1812, John Warren pubblicò un articolo dal titolo "Remarks on Angina Pectoris", dal quale emergono le difficoltà che i nostri colleghi dell'ottocento incontrarono per stabilire una corretta diagnosi e una terapia adeguata ai tempi (figura 1).

Abbiamo ritenuto di interesse tradurlo nella nostra lingua, adattando in parte lo stile del testo originale ai tempi attuali, essendo trascorsi ben 191 anni dalla sua pubblicazione. Inoltre abbiamo aggiunto (in corsivo) informazioni aggiuntive tratte da altre pubblicazioni storiche.

Com'è a tutti noto, William Heberden nel suo rapporto su "una sofferenza di petto" fu il primo ad usare il termine angina. La parola "angere" in latino significa strangolare, il suo equivalente greco significa stringere, soffocare.

Quando il dottor William Heberden (figura 2), nelle Memorie Mediche Londinesi, descrisse per primo nel 1772 l'angina pectoris, sollevò scarso interesse nei medici.

Ecco che cosa scrisse Heberden "Vi è un disturbo del petto, caratterizzato da sintomi molto particolari, che comporta uno speciale pericolo. La sua sede, il suo carattere di strangolamento costrittivo e l'ansietà a cui si accompagna meritano di chiamarla angina pectoris".¹

Tuttavia è probabile che non tutti i casi osservati dall'autore fossero esempi di vera angina pectoris, dal momento che Heberden ritenne che fossero passati sotto la sua osservazione non meno di un centinaio di casi (figura 3). Fra questi solo tre erano donne, uno

era un bambino e tutti i rimanenti erano uomini intorno ai cinquanta anni di età.

Nella stessa pubblicazione furono riportate varie osservazioni fatte dal dottor Wall, che fornì anche un caso completo di descrizione anatomica.²

Heberden identificò un'altra caratteristica importante per il riconoscimento della vera angina pectoris: gli attacchi sono scatenati particolarmente dal cammino in salita e soprattutto a stomaco pieno e si accompagnano ad una sensazione che sembra preannunciare la morte se non è interrotto lo sforzo, tale sintomatologia diminuisce o scompare del tutto quando s'interrompe lo sforzo. La descrizione di Heberden è tuttora attuale e corretta: "Chi ne è colpito soffre camminando, soprattutto se fa una salita poco dopo il pasto. Si tratta di una sensazione intratoracica dolorosa".

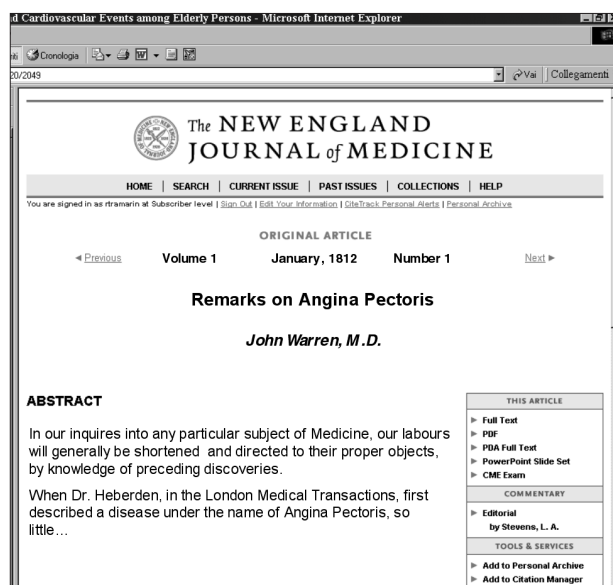


Figura 1. - Introduzione dell'articolo di J Warren.



Figura 2. - Ritratto di William Heberden (1710-1801) all'età di 86 anni eseguito da Sir William Beechey (Royal College of Physicians).

sa e particolarmente spiacevole che dà l'impressione d'essere mortale, ma con il riposo tutto scompare. Il dolore vicino allo sterno ha la tendenza ad estendersi alla parte sinistra piuttosto che a destra. Il polso non è modificato. Dopo qualche tempo, il dolore appare anche senza camminare, anche quando il malato è disteso. Alla lunga il malato muore improvvisamente" (figura 4).

Il dottor John Fothergill

Il dottor John Fothergill pubblicò nel 1779 le sue osservazioni sull'angina pectoris riferendo che eminenti ricercatori avevano osservato così pochi casi da essere incapaci di stabilire la causa e la posizione nosologica di questa malattia.³ Due casi descritti da questo autore furono poi sottoposti a studio anatomico-patologico; uno di questi fu eseguito dal noto anatomico John Hunter e, sebbene il dottor Fothergill non avesse visto personalmente alcun reperto, dal momento che aveva molta fiducia nell'accuratezza dell'anatomico, *esprime l'opinione che il cuore fosse la sede principale, se non esclusiva della malattia.*

Il dottor Pott Percivall nel terzo volume dell'"Edinburgh Medical Commentaries" fornì un caso clinico d'angina pectoris con studio anatomico-patologico; altri casi furono descritti dal dottor J. Johnstone nel primo volume del "Memoirs of Medical Society of London" e dal dottor George Charles Black nel quarto volume della stessa pubblicazione.

Tutti questi autori furono citati dal dottor Caleb Hillier Parry nel trattato che scrisse sull'argomento nel 1799,⁴ tuttavia, diversi casi erano in realtà differenti dalla vera sindrome dell'angina pectoris.

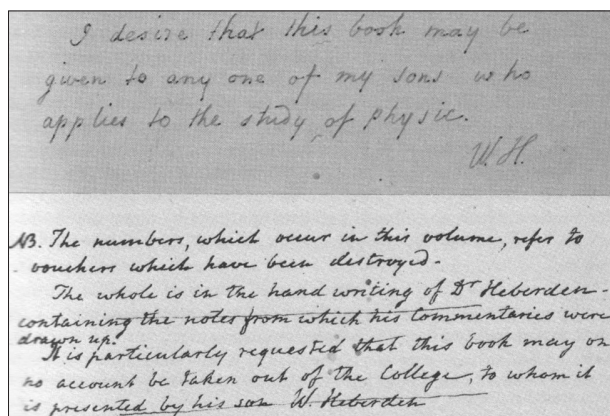


Figura 3. - Dedica del manoscritto in latino del "The Commentaries" da William Heberden ai suoi figli, note aggiunte da William Heberden Junior.

Nonostante il numero di casi clinici descritti, la nozione d'angina pectoris non fu ammessa subito dalla corporazione medica. Il termine stesso fu evitato per molto tempo.

Il dottor William Cullen

Da un'analisi di un caso riferito e di rilievi anatomici,^{5,6} Cullen definì questo sintomo con il nome banale di *sincope anginosa* considerando il disturbo come un semplice venir meno che differiva dalla classica sincope, solo per il fatto di essere preceduta da uno strano dolore, da una sensazione d'angoscia nella regione cardiaca e dal fatto che era scatenato dall'attività fisica. Questo autore definì tale sintomatologia come una forma idiopatica di sincope cardiaca.

Secondo il dottor Parry potevano esser presi in considerazione come esempi di sincope anginosa quei casi caratterizzati da "ridotta" attività cardiaca con conseguente stretta o importante dolore al petto, usual-

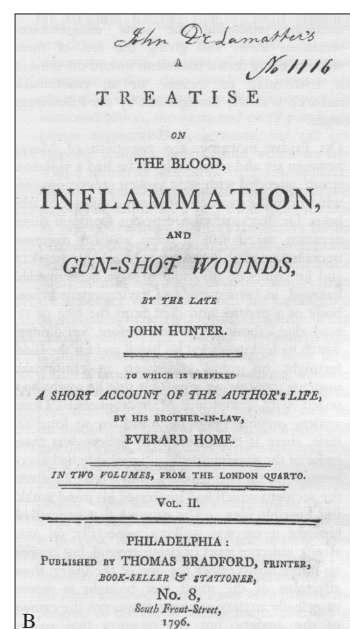
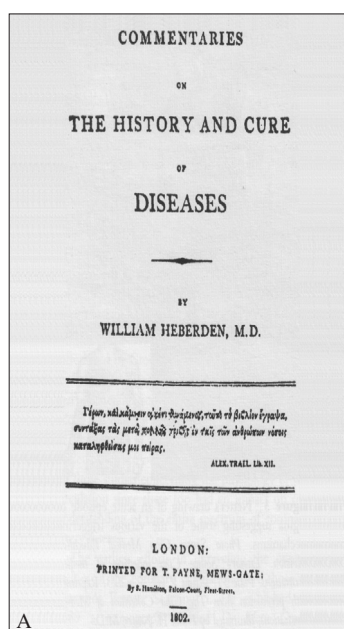


Figura 4. - A. Frontespizio del "Commentaries on the History and Cure of Diseases" di Heberden. Fonte bibliografica Willius, F.A. e Keys, T.E. Cardiac Classics. C.V. Mosby Co., St. Louis, MO. B. Prima pagina di "Treatise on blood, inflammation and gunshot wounds" di Hunter. Fonte fotografica: National Library of Medicine. Fonte letteraria: archivio fotografico.

mente a livello mammario sinistro, ma senza palpazioni che si manifestavano soprattutto nel cammino.

Il dottor Caleb Hillier Parry

Il dottor Caleb Hillier Parry condusse uno studio approfondito sui sintomi e sulle modificazioni patologiche rilevate durante le sezioni anatomiche del cuore e dei suoi annessi col fine di determinare da quali modificazioni organiche dipendesse la sintomatologia anginosa.⁴ Gli sforzi del dottor Parry portarono alla conclusione *che esisteva una correlazione tra l'ossificazione delle arterie coronarie del cuore e l'angina pectoris*. Da altre alterazioni (quali l'allargamento o il rimpicciolimento del cuore, l'inappropriata quantità di grasso del cuore, lo spessore del pericardio, l'ispessimento o l'ossificazione delle valvole, l'ossificazione e la dilatazione dell'aorta o loro possibili combinazioni) derivavano disturbi di diversa natura.^{7,8,9} In conclusione il dottor Parry dedusse che l'ossificazione delle arterie coronarie cardiache era la condizione anatomo patologica predisponente della patologia anginosa (*stabilendo perciò un legame tra angina pectoris e malattia aterosclerotica coronarica*).

Il dottor Charles Bell

Il dottor Charles Bell nel 1801 descrisse un caso autoptico di estesa "ossificazione" delle coronarie.^{10,11} Secondo l'autore, tale condizione era la causa della malattia poiché la forza del cuore dipendeva dalla circolazione nelle arterie coronarie; se questa era ridotta a causa dell'ossificazione, l'organo diventava troppo debole per far defluire il sangue al suo interno e ciò provocava l'attacco doloroso.

L'autore concludeva affermando che una patologia del cuore così importante doveva essere attentamente indagata; esprimeva tuttavia una serie di perplessità sui risultati di questi studi che, per la natura difficilmente curabile della malattia, probabilmente non avrebbero portato grandi trionfi per l'arte medica, ma potevano soddisfare solo il desiderio di conoscenza.

Questa incapacità del cuore a riempire se stesso di sangue poteva essere dovuta alla *cattiva "organizzazione"* di parti interne dell'organo; pertanto i parossismi dolorosi potevano essere esacerbati dall'aumentato "movimento" del cuore. In definitiva, l'ossificazione delle coronarie rappresentava una stato di predisposizione mentre l'attività muscolare, rapidamente indotta, poteva fungere da causa scatenante. Per stabilire un rapporto causa-effetto tra *bisogno interno cardiaco* ed angina pectoris erano necessarie, secondo l'autore, notizie dei dati autoptici. Tuttavia in quel momento non era disponibile una casistica sufficiente per stabilire questi rapporti, anche perché raramente un medico presente ad un attacco anginoso poteva studiare il cuore del soggetto deceduto.

I primi studiosi dell'angina pectoris non sospettano mai la presenza di calcificazioni nelle arterie coronarie tanto che uno di loro dubitava del fatto che i sintomi dolorosi fossero prodotti da alterazioni organiche e riteneva invece che fossero secondari ad un semplice "*spasmo*" del cuore. Infatti, se la causa del dolore fosse stata l'ossificazione delle arterie coronarie, ci si chiedeva perché i suoi effetti si manife-

stassero in condizioni particolari e non con un disturbo continuo come accade nella maggior parte delle patologie causate da "*malorganizzazione*" dei visceri intratoracici.

I casi del dottor Charles Bell

Quattro casi di angina pectoris furono seguiti personalmente dal dottor Bell, ma solo per uno fu possibile lo studio anatomico.

Il primo era un signore che visitò mentre avvertiva un'importante fitta di dolore causata dal salire le scale fino al quarto piano della sua casa. Da questa situazione si riprese velocemente grazie alla tintura d'opio; essendo un forestiero non lo vide più, ma un paio di mesi più tardi fu informato che il paziente era deceduto a seguito di un attacco simile.

Il secondo era un uomo di circa sessanta anni, ma non lo assistette personalmente e non ebbe altri particolari rilevanti della sua storia clinica.

Il terzo paziente era un gentiluomo che si rivolse a lui per un consiglio, perché da più di quattro anni era afflitto da attacchi parossistici di dolore al petto mentre camminava in salita o controvento. Tenuto conto dell'abitus e dei sintomi era sicuramente afflitto da angina pectoris e riuscì ad evitare nuovi attacchi con un attento regime dietetico ed evitando le cause scatenanti.

Il quarto caso gli fu segnalato e nonostante l'impossibilità, per la lontananza, di seguirne l'evoluzione in maniera molto minuziosa come avrebbe desiderato, le informazioni fornitegli da colleghi capaci ed attenti e lo studio anatomico condotto da uno studioso di grande esperienza che seguì il paziente nell'ultima fase della malattia, lo spinsero a citarlo.

Nel mese di aprile del 1806 il reverendo James Neal, un prete di Greenland, nelle vicinanze di Portsmouth nel New Hampshire, lo consultò per lievi dolori al petto che si associavano a difficoltà di respiro e che insorgevano tipicamente quando camminava veloce. Il polso diventava piccolo e veloce ed il volto pallido; dopo un paio di minuti di riposo il dolore regrediva e il reverendo poteva proseguire a camminare.

Dalla storia clinica fu indotto a sospettare la natura anginosa dei suoi sintomi, anche per il suo aspetto fisico alquanto pletorico e tendente all'obeso e con un'età inferiore a quella che dimostrava. Gli consigliò molta attenzione per la dieta e per l'attività fisica.

Ebbe ben presto l'opportunità di confermare i suoi sospetti. Una domenica, mentre teneva la funzione pubblica in Brattel Street, il reverendo Neal fu colto da un attacco molto violento. Nel mezzo della sua predica pronunciata con particolare fervore, quando tutti gli occhi degli astanti erano rivolti verso di lui, il reverendo alzò una mano e con forza se la strofinò sul petto; la sua voce indugiava ed il volto cambiava espressione; dopo un paio di tentativi per proseguire, cadde sulla sua sedia e perse coscienza. Fu immediatamente trasportato in una casa vicina e durante il trasporto le sue funzioni vitali sembravano quasi cessate, essendo il polso radiale e quello centrale scarsamente percepibili. Prelevato un paio d'onze di sangue dalle vene del braccio, con l'aiuto dell'etere e di massaggi, il paziente cominciò a riprendersi. Il sangue prelevato era scuro e denso. Il polso poi ritornò più consistente, come se un peso o una situazione che

comprimeva fossero stati prontamente aboliti con ripresa della circolazione in breve tempo. Anche il *sangue divenne più "vivo"* ed apparentemente più fluido.

Non appena fu in grado di parlare, riferì di un indescrivibile dolore o piuttosto di una sensazione d'angoscia a livello del petto che si estendeva lungo la regione mammaria sinistra fino al braccio.

Il reverendo raccontò al dottor Bell che da un paio di anni soffriva di questi disturbi che lui chiamava *asma*, sebbene non fossero associati a tosse, e negli ultimi due o tre mesi gli attacchi erano diventati più pesanti e la sua respirazione più difficoltosa. Una o due volte gli attacchi si erano manifestati durante le funzioni ufficiali in chiesa, ma il disturbo era tale da causare solo brevi interruzioni, evitandogli di interrompere la funzione. Gli riferì inoltre che, mentre camminava velocemente, in particolare se contro vento, era spesso obbligato a fermarsi di colpo, a girarsi ed a stare fermo per un paio di minuti durante i quali il fastidio si riduceva; poco dopo poteva riprendere a camminare, ma con un passo più lento. Salendo le scale gli attacchi comparivano spesso, come durante qualsiasi altro sforzo muscolare impegnativo.

Nell'ultimo periodo il disturbo si manifestava anche di notte, ma raramente, e non appariva mai se era seduto e tranquillo. Negli intervalli tra un attacco e l'altro stava bene e non avvertiva alcun sintomo.

Una dose intera di tintura d'oppio gli fu somministrata una volta raggiunta la sua casa e, poiché un certo grado di dolore nel mezzo dello sterno persisteva, gli fu applicata una "vescicola" e gli fu prescritto un *catartico-purgativo*.

In un paio di giorni si riprese abbastanza, tanto da poter ritornare dalla propria famiglia che distava cinquanta miglia da Boston. Il dottor Bell acconsentì a soddisfare questo desiderio a condizione che facesse il viaggio con calma. Nello stesso tempo lo informò quale fosse la sua opinione sui disturbi e lui l'accettò con sorprendente serenità. Giunto a casa rinunciò a molte sedute religiose ufficiali, evitò stress mentali ed emotivi ed anche lo studio intenso, come pure gli sforzi improvvisi e intensi; invece di andare a piedi, iniziò ad andare a cavallo.

Gli furono consigliati inoltre una dieta purificante e rinfrescante senza cibi animali o liquori, pasti sobri e, durante gli attacchi di immergere i piedi in acqua tiepida e sotto il controllo di un medico, oppio ed etere o gomme fetide e, in assenza di controindicazioni, di togliere un po' di sangue. Fu prescritto anche nitrato d'argento in soluzioni nella dose di 1/4 di chicco tre o quattro volte al giorno da aumentare se sopportava la cura.

Nell'ottobre successivo il reverendo Neal riferì al dottor Bell di aver officiato funzioni religiose un paio di volte, ma di essere stato costretto a interrompere la predica. Inoltre il clima freddo ed in particolare il vento dell'est, aumentavano la frequenza degli attacchi soprattutto quando gli capitava di dover camminare anche in piano nel tardo pomeriggio a stomaco pieno. Inoltre a seguito di una strana agitazione che lo coglieva prima di iniziare a parlare in pubblico, avvertiva dolore al petto che era attenuato dall'ingestione di liquore. Gli apparve vantaggioso muoversi in carrozza o andare a cavallo, ma lentamente. Quando il dottor Bell lo rivide a Boston nell'autunno 1806, gli consigliò di cambiare clima. Il reverendo Neal si recò

in Georgia dove passò l'inverno accusando attacchi meno violenti, ma non ebbe altri vantaggi. Nel 1807, tornato al proprio domicilio, avvertì crisi sempre più frequenti e di durata sempre più lunga; perciò fu costretto ad evitare ogni contatto sociale; le frizioni, l'oppio, l'acqua fetida ed il pediluvio gli recavano vantaggi. Nel mese d'agosto del 1807 gli fu somministrata la soluzione di Flower (arsenicato di potassio) al dosaggio di sei gocce tre volte il giorno, che gli produsse disturbi così importanti da costringerlo a sospendere il preparato.

L'abolizione del tabacco mitigò in qualche modo le crisi dolorose. Il reverendo Neal era giunto ad augurarsi quotidianamente la morte per liberarsi da queste sofferenze, finché nell'estate del 1808 venne improvvisamente a mancare. Il dottor Joshua Bracket, un rispettoso medico di Boston, trasmise al dottor Bell le seguenti osservazioni sul riscontro autoptico:

Portsmouth, 7 ottobre 1808

Sir,

sapendo che lei vide e curò il reverendo James Neal affetto da angina pectoris e presumendo che lei gradisse il referto dello studio anatomico, mi sono preso la libertà di scriverle ciò che è stato rilevato dallo studio anatomico fatto da me e dal dottor Spalvin.

Il reverendo Neal è morto verso la metà del luglio scorso. Prima di morire per svariati giorni perse sangue dai polmoni e dal retto e fisicamente era molto scarno; tuttavia tenne duro per vari giorni. È venuto a mancare durante un attacco apparentemente meno grave dei precedenti.

All'autopsia, appena aperto il corpo, la pleura ed il mediastino apparvero molto infiammati, il lobo sinistro del polmone aderiva alla pleura ed al mediastino, mentre l'adesione del lobo destro era meno tenace. Il polmone esternamente aveva un aspetto plumbeo ed al tatto sembrava più compatto del solito.

Il pericardio aderiva saldamente al cuore in ogni sua parte ed era privo di liquido: inoltre aderiva anche alle altre strutture che lo circondavano esternamente. Queste strutture erano tanto unite da sembrare una massa unica.

Presumo che il cuore era di un terzo più grande delle sue normali dimensioni, il suo peso però era di poco aumentato, i due ventricoli contenevano una pinta d'acqua; il cuore appariva molto infiammato.

Le arterie coronariche erano molto dilatate, anche l'aorta ascendente dal suo inizio e per un breve tratto era molto dilatata. Aperta l'aorta, il suo rivestimento interno dalla sua origine e per circa dieci centimetri aveva un aspetto rugoso, questa parte di aorta era molto spessa ed indurita ed erano presenti noduli e tubercoli grandi come un pisello e duri.

La struttura interna del cuore era conservata, le valvole tricuspidi erano vive.

Lo stomaco era molto disteso a causa dell'aria, tanto da spostare il cuore e gli altri organi dalla loro naturale ubicazione.

*Distinti saluti
Joshua Bracket*

Non potendo dubitare che la malattia del reverendo Neal fosse vera angina pectoris, avendo assistito al suo decorso e annotato attentamente i sintomi che

corrispondevano a quelli citati da altri autori, il dottor Bracket si prese la libertà di fare alcune annotazioni, ben lungi dal contraddire gli insegnamenti contenuti nel prezioso trattato sulla materia scritto da Parry.

“Per prima cosa, l'ossificazione delle coronarie del cuore non necessariamente si associa all'angina pectoris e dunque non è la causa della malattia”.¹²⁻¹⁵ Il dottor J.C. Warren in una collezione di casi del “Organic Disease of Heart”, pubblicato nel secondo volume di “Medical Paper of Massachusset Medical Society” avvalora tale opinione. Su dieci casi non associati a sintomi di angina pectoris, almeno quattro presentavano allo studio anatomico ossificazione delle arterie coronariche.

“L'assenza in questo caso di palpitazioni e di difficoltà di respiro potrebbero spingerci a mettere in discussione alcuni insegnamenti”.^{16,17} Infatti, un certo numero di tali affezioni potrebbe essere la conseguenza naturale della “malorganizzazione” del cuore e dell'aorta.

Per terza, l'angina pectoris è probabilmente l'effetto dell'incapacità del cuore a riempirsi di sangue¹⁸⁻¹⁹. Tale incapacità o, come è stata chiamata, debolezza, dipende da alcune alterazioni della struttura del cuore o delle sue appendici; la predisposizione a tale malattia è in proporzione a tali deviazioni, al numero ed alla natura degli organi affetti (ceteribus paribus) (pari fra gli altri)”.²⁰

Certe singole alterazioni potrebbero intaccare pure particolari nervi che, come spesso accade, inducono i sintomi come il dolore al petto e all'arto superiore sinistro; tuttavia al momento attuale non possediamo fatti abbastanza concreti per pronunciare giudizi sull'argomento con una certa sicurezza. Nel frattempo, spinti dal naturale desiderio di semplificazione delle cose, nella ricerca delle cause e seguendo gli insegnamenti della filosofia, dovremmo spingerci ad approfondire le nostre ricerche.”^{20,21}

Conclusioni

Nel 1772 il dottor William Heberden, vero pioniere della clinica cardiologica, con acume clinico non aveva fatto altro che constatare ciò che altri avevano descritto prima di lui fin dall'epoca di Ippocrate, e cioè “dolori che salivano al cuore e serravano il petto come un artiglio”. È curioso che Heberden non avesse mai praticato autopsie sui malati deceduti, probabilmente perché non era collegato con un ospedale. Era un umanista riconosciuto, uno dei pochi a volersi riallacciare alla medicina di Ippocrate. Samuel Johnson, un suo paziente, lo definì “l'ultimo di tutti i Romani”.

Riassunto

Sul primo numero del primo volume del *New England Journal of Medicine* nel 1812, John Warren pubblicò un articolo di osservazioni sull'angina pectoris, dal quale emergono le difficoltà che i nostri colleghi dell'ottocento incontrarono per stabilire una corretta diagnosi e una terapia adeguata ai tempi per questa patologia. Ci è parso utile tradurlo in italiano, adattando in parte lo stile ai tempi attuali e, aggiungendo informazioni suppletive desunte da altre pubblicazioni.

William Heberden nel suo rapporto su “una sofferenza di petto” fu il primo ad usare il termine angina e la descrizione che il medico inglese fece nel lontano 1772 rimane tuttora attuale e corretta: “chi ne è colpito soffre camminando, soprattutto se fa una salita poco dopo il pasto. Si tratta di una sensazione intratoracica dolorosa e particolarmente spiacevole che dà l'impressione di essere mortale, ma con il riposo tutto scompare. Il dolore vicino allo sterno ha la tendenza ad estendersi alla parte sinistra piuttosto che a destra. Il polso non è modificato. Dopo qualche tempo, il dolore appare anche senza camminare, quando il malato è disteso. Alla lunga il malato muore improvvisamente”.

Parole chiave: angina pectoris, storia della cardiologia.

Bibliografia

1. Heberden W. Remarks on the pulse. Medical Transactions, published at the College of Physicians in London 2,18,1772 (reprinted as Appendix 3 to Commentaries 1802).
2. A letter from Dr Wall to Dr Heberden on the same Subject (i.e. angina pectoris). Med Trans Act 1785; 3: 12.
3. Further Account of the Angina Pectoris Medical Observations and Inquiries, Vol 5, Second Ed 52, 1779.
4. Parry CH. An Inquiry into the Symptoms and causes of the Syncope Anginosa, Commonly Called Angina pectoris (Bath: R. Crutwell) 1799.
5. Morgagni GB. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. 1761 (Venice: Ex Typographia Remondiniana).
6. Morgagni GB Op. cit., 1761; 282.
7. Quain R. On fatty diseases of the heart. Med Chir Tras 1850; 33: 120.
8. Wood P. Diseases of the Heart and Circulation. 1968 3rd ed. (London).
9. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. Medical Transactions 1772; 2: 59-67. (London: Royal College of Physicians).
10. Anonymous. Medical Transactions, Critical Review; 1772; 2: 203-4.
11. Heberden W. Commentaries on the History and Cure of Disease. 1802 (London).
12. Heberden W. A letter to Dr. Heberden, concerning the angina pectoris; and Dr. Heberden's account of the dissection of one, who had been troubled with that disorder. Medical Transactions 1785; III: 1-11. (London: Royal College of Physicians).
13. Fothergill J. Case of an angina pectoris, with remarks. Medical Observations and Inquiries by a Society of Physicians in London; 1776; 5: 233-51.
14. Fothergill J. Further account of the angina pectoris. Medical Observations and Inquiries by a Society of Physicians in London; 1776; 5: 252-8.
15. Black S. Case of angina pectoris, with remarks. Memoirs of the Medical Society of London; 1795; 4: 261-79.
16. Hunter J. A Treatise on the blood, inflammation and gunshot wounds, to which is prefixed a short account of the author's life, by his brother in law, Everard Home. 1794 (London: Richardson).
17. Burns A. Observations on some of the most frequent and important disease of the heart, 1809; 136 (Edinburgh: Thomas Bryce).
18. Baron J. The life of Edward Jenner, MD. 1838 (London: Henry Colburn).
19. Black S. Clinical and pathological reports 1819 (Newry: Alexander Wilkinson).
20. Infarction of the Heart. J Am Med Assoc 1899; 33: 919.
21. Fye WB. The delayed diagnosis of myocardial infarction. It took half a century. Circulation 1985; 72: 262-71.