

# Kalbin içrek gangliyonlanmış nöral pleksusu

## *Intrinsic cardiac ganglia*

Ahmet Birand

Istanbul, Türkiye

### ÖZET

Kalp hislerin, tutkuların, aşkın, kaynağı, makarı olarak değerlendirilegelmiş<sup>1</sup>; ama, XIX. yüzyılın başından itibaren bilim adamlarının, bunların kaynağının başımızdaki beynin olduğunu açıklamaları ile, zaman içerisinde kalbin işlevi, fizyolojik boyutu ile sınırlanmıştır. Günümüzde kalbin, organizmanın gereksinimlerini karşılamaya yeterli kanı pompalamak ile görevlendirilmiş bir organ olduğu, bunu miyokardın (miyokard hücrelerinin) içrek özellikleri, Frank-Starling kanunu ve nörohümorale bir katkı ile sağlandığı hepimizce bilinmektedir. Zaman içine gerilimlerin kalp zararlanmalarına veya işlevsel bozukluklara yol açtığı, aritmilerin otonom sinir sistemi ile ilgili olduğu, müphem olsa da anlaşılmalıdır. Kalbin içrek kardiyak sinir sistemi olduğu, afferent, internöron ve efferent sempatik ve parasempatik nöronları ile karmaşık içsel kardiyak gangliyonlarını içeren kalbin kendisinin bir "beyni" olduğu, günlük kardioloji uygulamalarımızda pek dikkate alınmamaktadır.

Bu derleme kardiyak regülasyonunun ilk basamağı olarak içrek kardiyak gangliyonların yapı ve fonksiyonlarını aydınlatmaktadır. Bu konu farmakolojik tedavilerin hedefleri ve cerrahi girişim teknikleri (septal defektlerin tamiri, kapak girişimleri, konjenital düzeltmeler) açısından önem taşımaktadır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 451-4*)

**Anahtar kelimeler:** Kalp, kardiyak otonom sinir sistemi, içrek kardiyak gangliyonları

### ABSTRACT

Heart has been considered as the source and the seat of emotions, passion and love. But from the dawn of XIX<sup>th</sup> century, scientists have emphasized that the heart, though life depends on its ceaseless activity, is merely a electromechanical pump, pumping oxygenated blood. Nowadays, we all know that heart pumps blood commensurate with the needs of the body and this unending toil, and its regulation depends on the intrinsic properties of the myocardium, Frank-Starling Law and neurohumoral contribution. It has been understood, though not clearly enough, that these time-tensions may cause structural or functional cardiac impairments and arrhythmias are related to the autonomic nervous system. Less well known and less taken in account in daily cardiology practice is the fact that heart has an intrinsic cardiac nervous system, or "heart brain" consisting of complex ganglia, intrinsic cardiac ganglia containing afferent (receiving), local circuit (interneurons) and efferent (transmitting) sympathetic and parasympathetic neurons.

This review enlightens structural and functional aspects of intrinsic cardiac ganglia as the very first step in the regulation of cardiac function. This issue is important for targets of pharmacological treatment and techniques of cardiac surgery interventions as repair of septal defects, valvular interventions and congenital corrections. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 451-4*)

**Key words:** Heart, autonomic nervous system, intrinsic cardiac ganglia

<sup>1</sup>Aslan Yürekli Richard, mangal gibi yüreği var, yürekli ifadelerinde olduğu gibi cesaret ve kahramanlığın, narin kalbi var, yumuşak yürekli, taş yürekli ve katı kalpli ifadelerinde olduğu gibi hassasiyetin ve katılığın, acımasızlığın, geniş yürekli ifadesinde olduğu gibi umursamazlığın, aldırılmazlığın, Eros'un oku ile vurma-sı ile sembolize edilen ve kalbinden vurulmak ifadesinde olduğu gibi aşkın

### Giriş

Kalbin görevi, vücudun global ve yöresel akım gereksinimlerini karşılamaya yeterli miktarda kanı pompalamaktır ve bu etkinliği, çeşitli düzenleme ve denetimlere bağlıdır. Kalbin dinamiğinin bu denetim ve düzenlenmesinde, otonom sinir sisteminin, sempatik ve parasempatik efferent nöronların önemli rolleri, eskilerden

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Prof. Dr. Ahmet Birand, Şerafettin Sk. Çamardı Apt. 10/4 Erenköy, İstanbul, Türkiye  
Gsm: +90 532 295 51 41 E-posta: abirand@usa.net

©Telif Hakkı 2008 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2008 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)

beri bilinegelmektedir. Kalbin denetiminde asal ilkelerden biri veya vazgeçilmez olanı, otonomik sinir sisteminin sempatik efferent nöronlarca temsil edilen bir kolunun, kalp indekslerini güçlendirdiğidir. Parasempatik efferent nöronların temsil ettiği diğer kol ise kardiyak indeksleri baskılar. Bu sempatovagal denge kuramı, ister sempatik ister parasempatik efferent nöronlardan birinin etkinleşmesi durumunun, olağan koşullarda diğer efferent bacağın baskılanması ile birlikte olduğunu varsayar. Bu varsayımın zorunlu bir sonucu, birbirlerine böyle bağımlı düzenlemenin, asal olarak merkezi arteriyel baroreseptör girdileri yolu ile, kalbin adrenerjik ve kolinerjik efferent nöronlarını eş bir biçimde denetleyen, merkezi nöronal etkileşim ile mümkün olabileceğidir.

### Kalbin innervasyonu

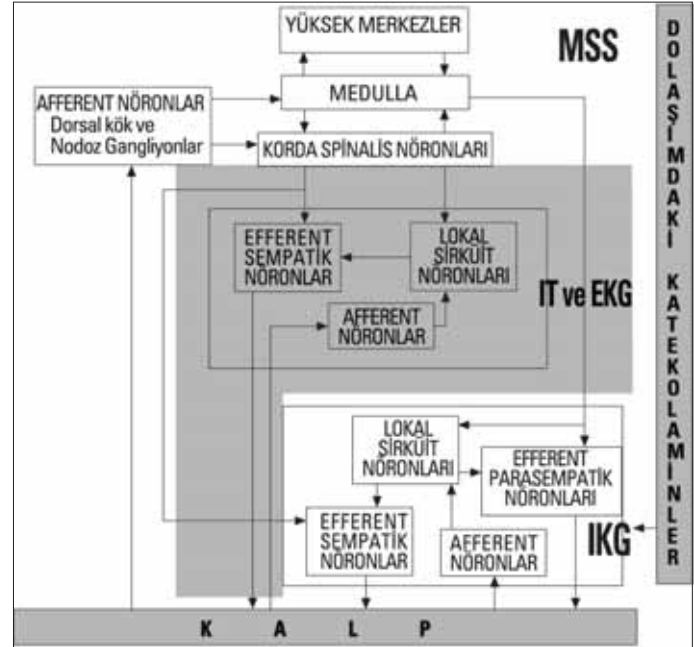
Medulla spinalisteki kardiyak sempatik efferent pregangliyonik nöronlar, Th1 ile Th5 arası ramuslar üzerinden, stellar gangliyonların kranial kutuplarında, sağ ve sol orta ve üst servikal gangliyonlar ile kalbe komşu mediastinal gangliyonlarda yerleşik kardiyak sempatik postgangliyonik nöronlar ile sinaps yapmak üzere, aksonlar uzatırlar (1, 2). Ayrıca her bir içrek kardiyak gangliyonlanmış pleksustaki adrenerjik nöronlara da uzantıları vardır. Kalbin kolinerjik efferent postgangliyonik nöronları ile sinaps yapan parasempatik efferent pregangliyonik nöronların somatoları, medulladaki nukleus ambiguus'un ventral lateral yüzünde ve daha küçük oranda dorsal vagal (motor) nukleus ve bu çekirdekler arasındaki yörede yer alırlar (3, 4).

Sürekli değişen kalp ortamı, nodoz, dorsal kök, intratorasik ve içrek kalp gangliyonlarında yerleşik, zengin bir çeşitlilik gösteren kalp duyu nöronları aracılığı ile tüm kalbe ve hiyerarşik dizgesinde yer alan nöronlara aktarılır. Kalp afferent nöronlarının büyük bir çoğunluğu yöresel dinamikleri ve/veya nöritlerinin yöresel kimyasal ortamını aktarırlar, örneğin nodoz gangliyon kalp afferent nöronlarının %75'i kimyasal uyarıları işlemler ve %35 den az bir bölümü ise mekanik duyarlılık yeteneğindedirler (5). Diğer yandan çoğu dorsal kök gangliyon afferent hücreleri hem mekanik ve hem de kimyasal işleme yeteneğindedirler (5).

### Kalbin içrek gangliyonları (Şekil 1)

Kalbi denetleyen intraperikardiyal nöral ağ yapısı içerisinde, bilateral otonomik girdilerin, pacemaker, konduktil ve kontraktil dokulara selektif dağılımlarından önce bir araya geldikleri (6), özgül kalp içi toplanma yöreleri vardır. Bu toplanma yörelerinin histolojik incelemesi, epikardiyumun üzerinde yatan yağlı bağ dokusu içerisinde, çeşitli büyüklüklerde, bir veya daha fazla sinir kökü ile yakın temasta, enkapsüle gangliyonların varlığını ortaya koymuştur (7-9). Bu gangliyonların, kalbin işlevinin otonomik denetim ve düzenlenmesinde önemli bir merkez oluşturduğu anlaşılmıştır.

Son on yirmi yıl içinde yürütülen çalışmalar, kalbin içrek innervasyonunun yapısal ve işlevsel mekanizmaları ile, bazen "bağırsak beyni" olarak adlandırılan (10, 11), sempatik ve vagal efferentlerin bağırsak sisteminin motor program devrelerini ("circuitry") denetleyen internöronlara komut sinyalleri gönderen, barsaklardaki periferik otonomik sinir sistemindekiler arasında, önemli farklılıklar olmakla birlikte, yine de belirgin benzerlikler olduğunu ortaya koymuştur. Gerçekten, bağırsak beyninin tüm içrekleri, kalpte de tanımlanmıştır (12). Çalışmalar, hatta merkezi si-



**Şekil 1.** İçrek kardiyak gangliyonlarının (kalbin beyni) yapısı nöronlarının iç ve dış bağlantıları ve kardiyak nöronal denetim hiyerarşisinde yeri.

MMS-merkezi sinir sistemi, İKG-içrek kardiyak gangliyonlar, IT ve EKG-intratorasik ve ekstra-kardiyak gangliyonlar.

(Armour JA. Potential clinical relevance of the "little brain" on the mammalian heart. Exp. Physiol 2008; 93: 165-176. Düzenlenerek uyarlanmıştır.)

nir sistemi etkilerinden bağımsız olarak fonksiyon yaparken, kalbin inotropik fonksiyonunun sürdürülmesinin, yalnızca Frank-Starling mekanizmasına ve dolaşımdaki katekolaminlere bağlı olmadığını, içrek kalp sinir sistemi içerisindeki nöronların oluşturduğu etkinlik düzeyine de bağlı olduğunu göstermektedir (13, 14). Ancak, memeli kalbinin, özellikle de insan kalbinin nöroanatomik innervasyonu konusundaki bilgilerimiz, her ne kadar öncü çalışmaların tarihi epeyi gerilere uzansa da hâlâ geliştirilmeye gereksinim duymaktadır.

### İnsanlarda kalp içrek gangliyonları

İnsanlarda, beşi atriyumlarda ve beşi ventriküllerde olmak üzere on adet gangliyon varlığı saptanmıştır (15, 16). Bu içrek kalp gangliyonlarının yerleşimleri, Tablo 1'de verilmiştir.

Sağ atriyal serbest duvar, atriyal apendiksler, büyük damarların gövdeleri, ventrikül miyokardının büyük bir kısmı, kalp gangliyonları yönünden fakirdirler (16). Ancak bu konudaki bilgiler kesinliğe kavuşmamıştır ve biraz farklı değerler verilebilmektedir (17).

### İçrek kalp gangliyonlarının histolojik özellikleri

Gangliyonlar, bir kaç nöron içerecek kadar küçük, 0.5 ile 1.0 mm. kadar büyük olabilmektedirler. Nöronal somatanın boyutları ve biçimleri değişkendir (15). Ancak bu konudaki bilgiler de kesinliğe kavuşmamıştır. Epikardiyal gangliyonların sayısı 706 ile 1560 arasında bulunmuştur. Epikardiyal gangliyonlardaki nöron sayısının yaşa göre değiştiği, çocuk, yeni doğan ve fetüslerde yaklaşık 94000, yetişkinlerde ise 43000 (17) olabildiği, bir başka çalışmada insan kalbinde yaklaşık 14000 nöron bulunduğu belirtilmiştir (15).

**Table 1. Kalbin içrek gangliyonları**

Atriyal Ağlar	
1.	Sağ atriyumun superiyor yüzü
2.	Sol atriyumun superiyor yüzü
3.	Sağ atriyumun posteriyor yüzü
4.	Sol atriyumun posteriyor mediyal yüzü (Bu gangliyon ve sağ atriyumun posteriyor yüzünde yer alan gangliyon, mediyalde birleşirler ve öne doğru interatriyal septum içine uzanırlar)
5.	Sol atriyumun posteriyor yüzünün inferiyor ve lateral tarafları
Ventriküler Ağlar	
1.	Aort kökü çevresindeki yağ yastıkçığı
2.	Sağ ve sol koroner arterlerin çıkışlarında (sol koroner arter çıkışında yer alan gangliyon, <i>a. coronaria descendence sinistra</i> ve <i>a. circumflexus</i> köklerine kadar uzanır)
3.	<i>A. coronaria descendence posterioris</i> kökünde
4.	<i>A. marginalis acuta manginalis dextra</i> köküne yakın komşulukta
5.	<i>A. coronaria marginalis obtusa</i> kökünde

### **İntrinsik kalp gangliyonlanmış nöronları**

İntrinsik kalp sinir ağı içerisinde, hiç değilse işlevsel olarak, bir birlerinden ayrı, dört nöronal tip vardır.

- Parasempatik postgangliyonik efferent nöronlar (18-20). Bu parasempatik nöronlar, içrek kalp sinir sisteminin üretim elementleri olup, kalbin elektriksel ve mekanik dokularına aksanlar uzatırlar.
- Adrenerjik postgangliyonik efferent nöronlar (20-22). Bu adrenerjik nöronlar, içrek kalp sinir sisteminin üretim elementleri olup, kalbin elektriksel ve mekanik dokularına aksanlar uzatırlar.
- Yöresel devre (circuit) nöronları (interneuronlar). Bu isim, hippokampusun değişik yörelerinde yer alan sinirlere uzantılar gönderen nöronlara verilmiş olan bir isimdir (23). İntratorasik gangliyonlar gibi içrek kalp gangliyonları da unipolar (afferent), bipolar ve multipolar nöronlar içerir. Bu nöronlar, bir gangliyon içindeki yakın nöronları birbirlerine bağlarlar veya, her ne kadar yalnızca kendi bağlı oldukları yöreyi denetledikleri (24) ileri sürülmüş ise de, kalp içerisindeki ayrı gangliyon kümelerinin nöronlarını, adeta (projection neuron) uzantılı nöron gibi, birbirleri ile de birleştirirler (25), merkezden gelen ve merkeze giden bilgiyi işlemlerler. Her ne kadar çoğu kısa halkalı kardiyo-kardiyak refleksler, doğrudan afferent ve efferent nöronal etkileşimlerle ortaya çıkar (26) ise de kalp motor nöronlarına iletilen kalbe ait duyuusal bilgilerin çoğunluğu internöronlar aracılığı ile sağlanır (27). Bu internöronlar, içrek kalp gangliyonları içinde nöral etkinliği koordine ederler ve bazal sinir boşalmalarının sürdürülmesinin temelini oluştururlar (7, 8, 28).

Hedef organ sinir sistemi nöronları, kardiyak motor çıktılarını etkileyip düzenleyebilmek üzere, intratorasik ekstrakardiyak gangliyonlar ve merkezi nöronlar ile etkileşim içersindedirler. Hattâ bazı kalp internöronları, otonom sinir sisteminin her iki bacağından girdileri işlemediğini gösteren, sempatik ve parasempatik efferent pregangliyonik nöronlardan girdiler alır. Bu internöronlar, ekstratorasik dokulardan spinal kord nöronları üzerinden duyu nöritleri aracılığı ile do-

laylı girdiler de alırlar. Böylece ekstratorasik ortam, içrek kalp sinir sistemini etkiler.

- Afferent nöronlar (8, 29, 30). Mekanosensitif nöronlar, duyu nöritlerinin bulunduğu yöredeki mekanik deformasyonları iletebilme yeteneğindedirler. Kemosensitif nöronlar ise kendilerini çevreleyen kimyasal ortam içerisindeki değişiklikleri aktarırlar. Çoğu kalp afferent nöronu yöresel mekanik ve kimyasal uyarıları algılayabilir ve iletebilirler (31-33). Bu nöronlar, atriyal ve ventriküler dokulardan, koroner damarlar ve ana intratorasik damarlardan, kemosensitif ve/veya mekanosensitif girdileri, kalp nöronal hiyerarşisi içerisinde yer alan merkezlerle ve tabii içrek kalp nöronlarına doğrudan doğruya aktarırlar. Bu sonuncusu, kısa-devreli kalpten kalbe (kardiyo-kardiyak) nöral geri besleme sistemi oluşturur (31, 34).

### **İçrek kalp gangliyon nöronlarının işlevi**

Kalp motor nöronal çıktılarının vürumdan-vuruma denetiminde, vücut metabolik gereksinimleri ve damar impedansına yanıt olarak, serebral korteks düzeyinde yerleşik nöronlardan (35, 36) içrek kalp sinir sistemi nöronları düzeyine kadar (1, 37-40) sinerjistik etkileşimlerin olduğu kanıtlanmıştır. Her ne kadar yeni çalışmalar, bu kalp nöronlarının bazı nöroanatomik ve işlevsel karakteristiklerini tanımlamış ise de, bu dizgenin basamakları, bu içrek kalp sinir dizgesi içerisinde sinirsel etkinliğin ve eşgüdümün nasıl gerçekleştirildiği, kardiyo-loji pratiğine kısmen yansımıştır. Yakın zamanlarda giderek artan çoğunluğu fizyolojik bulgular, kalp içi gangliyonlar kapsamındaki nöronların, merkezi sinir sistemi ile onun efektörleri arasında, diğer bazı organlarda olduğu gibi ve eskiden düşünüldüğünün tersine, basit bir değiştirgeç işlevi görmediğini ortaya koymuştur. Gerçekten içrek kalp sinir ağı, kalp içi gangliyonlar ve onların kapsamındaki nöronlar, kalbe uzanan ekstrinsik otonomik uzantılar (projeksiyonlar) için basit bir değiştirgeç istasyonu görevinden çok daha fazlasını yapar; kalbe ekstrinsik otonomik uzantıları düzenleyebilen ve yöresel kalpten-kalbe reflekslere aracılık eden bir işlevi vardır. İçrek kalp sinir ağı, parasempatik ve sempatik efferent nöronlar ile birlikte afferent sinirleri de içeren bir heterojen sinir topluluğunu kapsar. Kalp gangliyonlarından elde edilen ekstrasellüler kayıtlar, hatta kronik desentralize preparasyonlarda bile, kalbin içindeki uzak yörelerden girdiler alan ayrı afferent nöronların varlığını düşündürmektedir (31). Bu kalp içrek nöronları, kendiliklerinden etkinlik üretebilirler, kendi aralarında veya merkezi sinir sistemi aracılığı ile vücudun diğer kısımları ile iletişim kurabilirler, pregangliyonik girdilerden, belki de hem sempatik ve hem de parasempatik sinirlerin her ikisinden, denetim sinyalleri aktarabilirler. Bu durumu ile içrek kalp gangliyonları ve gangliyonlanmış nöronları, kalbin işlevinin düzenlenme ve denetlenmesinde var olan hiyerarşik sıralanmanın önemli bir basamağını oluştururlar.

Kalp yetersizliği, iskemi ve merkezi sinir sisteminin düzenleyici etkisinin ortadan kalktığı kalp transplantasyonu gibi durumlarda içrek kalp sinir sisteminin önemi artar. Çeşitli ilaçlar ya kalp etkinliğinden sorumlu sinirsel yapıların veya kalp dokusunun etkinliğini değiştirerek (41, 42) ya da intrakardiyak nöronların fonksiyonlarını değiştirerek (43, 44) kalbin fonksiyonunu değiştirir ve düzenlerler.

Cerrahi girişimler de (septal defektlerin tamiri, kapak girişimleri, konjenital düzeltmeler), intrakardiyak sinir sisteminin fonksiyonunda önemli değişikliklere yol açarak, kalp etkinliğinin düzenlenmesi üzerinde gizil olumsuz etkilere neden olabilir; bu nedenle uygun tekniklerin seçimi önemlidir (45).

**Kaynaklar**

1. Armour JA. Anatomy and function of the intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. In: Zucker IH, Gilmore JP, editors. *Reflex Control of the Circulation*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991. p.1-37.
2. Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course and peripheral distribution. *Anat Embriol* 2005; 209: 425-38.
3. McAllen RM, Spyer K. The location of cardiac vagal preganglionic motor neurons in the medulla of the cat. *J Physiol* 1976; 258: 187-204.
4. Hopkins DA, Armour JA. Location of sympathetic postganglionic and parasympathetic preganglionic neurons which innervate different regions of the dog heart. *J Comp Neurol* 1984; 229:186-98.
5. Armour JA, Kembert GC. Cardiac sensory neurons. In Armour JA, Ardell JL, editors. *Basic and Clinical Neurocardiology*. Oxford UK: Oxford University Press; 2004. p. 79-117.
6. Pardini BJ, Schmid PG, Lund DD. Location, distribution and projections of intracardiac ganglion cells in the rat. *J Auton Nerv Sys* 1987; 20; 91-101.
7. Armour JA. Intrinsic cardiac neurons *J Cardio Electrophysiol* 1991; 2; 331-41.
8. Gagliardi M, Randall WC, Bieger D, Wurster RD, Hopkins DA, and Armour JA. Activity of in vivo canine cardiac plexus neurons. *Am J Physiol* 1988; 255; H789-800.
9. Xi X, Randall WC, Wurster RD. Morphology of intracellularly labeled canine intracardiac ganglion cells. *J Comp Neurol* 1991; 314; 396-402.
10. Loewy A. Anatomy of autonomic nervous system: an overview. In: Loewy A, Spyer KM, editors. *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York: Oxford University Press; 1990. p. 3-16.
11. Armour JA. Little brain on the heart. *Cleve Clin J Med* 2004; 74 (Suppl 1): 48-51.
12. Ardell JL, McGuirt AS, Howell JB, Armour JA. Modulation of intrinsic cardiac neurons by peptides in chronic decentralized hearts. *FASEB J* 1993; 7; A623 (abstract).
13. Drake-Holland AJ, and Noble MIM. Cellular abnormalities in chronically denervated myocardium: implications for transplanted heart. *Circulation* 1989; 80; 1476-81.
14. Kaye MP. Denervation and reinnervation of the heart. In: Randall WC, editor. *Nervous Control of Cardiovascular Function*. New York: Oxford University Press; 1984. p. 278-306.
15. Armour JA, Murphy OA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1997; 247; 289-98.
16. Singh S, Johnson PI, Lee RE, Orfei E, Lonchyna VA, Sullivan HJ, et al. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 943-53.
17. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution and variability of the epicardial neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec* 2000; 259; 353-82.
18. Allen TG, Burnstock. Intracellular studies of electrophysiological properties of cultured intracardiac neurons of the guinea pig. *J Physiol* 1987; 388; 349-66.
19. Bluemel KM, Wurster RD, Randall WC, Duff MJ, O'Toole MF. Parasympathetic postganglionic pathways to the sinoatrial node. *Am J Physiol* 1990; 259; H1504-10.
20. Butler CK, Smith FM, Cardinal R, Murphy DA, Hopkins DA, Armour JA. Cardiac responses to electrical stimulation of discrete loci in canine atrial and ventricular ganglionated plexi. *Am J Physiol* 1990; 259; H1356-73.
21. Armour JA, Yuan BX, Butler CK. Cardiac responses elicited by peptide administration to canine intrinsic cardiac neurons. *Peptides* 1990; 11; 753-61.
22. Moravec M, Moravec J. Adrenergic neurons and short proprioceptive feedback loops involved in the integration of cardiac function in the rat. *Cell Tissue Res* 1989; 258; 381-5.
23. Hamos JE, Van Horn SC, Raczkowski D, Uhlrich DJ, Sherman SM. Synaptic connectivity of a local circuit neuron in lateral geniculate nucleus of the cat. *Nature* 1985; 317; 618-21.
24. Skok VI. *Physiology of autonomic ganglia*. Tokyo; Igaku Shoin: 1973.
25. Gray AL, Johnson TA, Ardell JL, Massari VJ. Parasympathetic control of the heart: II. A Novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates heart rate. *J Appl Physiol* 1995; 96; 2273-8.
26. Armour JA. Instant-to-instant reflex cardiac regulation. *Cardiology* 1976; 61; 309-38.
27. Armour JA, Janes RD. Neuronal activity recorded extracellularly from in situ mediastinal ganglia. *Can J Physiol Pharmacol* 1988; 66; 119-27.
28. Randall DC, Brown DR, McGuirt AS, Thompson GW, Armour JA, Ardell JL. Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285; R1066-75.
29. Ardell JL, Butler CK, Smith FM, Hopkins DA, Armour JA. Activity of in vivo atrial and ventricular neurons in chronic decentralized canine hearts. *Am J Physiol* 1991; 260; H713-21.
30. Armour JA, Hopkins DA. Activity of in vivo ventricular neurons. *Am J Physiol* 1990; 258; H326-36.
31. Armour JA, Huang MH, Pelleg A, Slyvén C. Responsiveness of in situ canine nodose ganglion cardiac afferent neurons to epicardial mechanoreceptor and/or chemoreceptor stimuli. *Cardiovasc Res* 1994; 28; 1218-25.
32. Huang, MH, Negoescu RM, Horackova M, Wolf S, Armour JA. Polysensory response characteristics of dorsal root ganglion neurons that may serve sensory functions during myocardial ischemia. *Cardiovasc Res* 1996; 32; 503-15.
33. Thorén P. Role of cardiac vagal c-fibers in cardiovascular control. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1979; 86; 1-94.
34. Huang MH, Ardell JL, Hanna BD, Wolf SG, Armour JA. Effects of transient coronary artery occlusion on canine intrinsic cardiac neuronal activity. *Integ Physiol Behav Sci* 1993; 28; 5-21.
35. Nalivaiko E, DePasquale CG, Blessing WW. Electrocardiographic changes associated with the nasopharyngeal reflex in conscious rabbits: vaso-sympathetic co-activation. *Auton Neurosci Basic Clin* 2003; 105; 101-4.
36. Oppenheimer SM, Hopkins DA. Suprabulbar neuronal regulation of the heart. In: Armour JA, Ardell JL, editors. *Neurocardiology*. New York: Oxford University Press; 1994. p.309-42.
37. Ardell JL. Structure and function of mammalian intrinsic cardiac neurons. In: Armour JA, Ardell JL, editors. *Neurocardiology*. New York: Oxford University Press; 1994. p. 59-114.
38. Ardell JL. Neurohumoral control of cardiac function. In: Sperelakis N, Kurachi Y, Terzic A, Cohen MV, editors. *Heart Physiology and Pathophysiology*. New York: Academic Press; 2001. p. 45-59. heart. In: Zucker IH, Gilmore JP, editors. *Reflex Control of the Circulation*. Boca Raton FL: CRC; 1991. p.1-37.
39. Horackova M, Armour JA. Role of peripheral autonomic neurons in maintaining adequate cardiac function. *Cardiovasc Res* 1995; 30; 326-35.
40. Randall WC. Changing perspectives concerning neural control of the heart. In: Armour JA, Ardell JL, editors. *Neurocardiology*. New York : Oxford University Press; 1994. p.3-17.
41. Schorb W, Ertl G. Angiotensin II type I receptor induced signal transduction pathways as new targets for pharmacological treatment of the renin-angiotensin system. *Basic Res Cardiol* 1996; 91(Suppl 2); 91-6.
42. Krum H. Sympathetic activation and the role of beta-blockers in chronic heart failure. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 418-27.
43. Armour JA. Myocardial ischemia and the cardiac nervous system. *Cardiovasc Res* 1999; 4; 41-54.
44. Hogg RC, Trequatrini C, Catacuzzeno L, Petris A, Franciolini F, Adams DJ. Mechanisms of verapamil inhibition of actin potential firing in rat intracardiac ganglion neurons. *J Pharmacol Exper Ther* 1999; 289: 1502-8.
45. Singh S, Johnson PI, Lee RE, Orfei E, Lonchyna VA, Sullivan HJ, et al. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112; 943-53.