

# Capítulo 2

## Visión actualizada del Sistema Nervioso Autónomo.

### 1.1 Introducción.

En los últimos 10-15 años se han producido notables adelantos en el conocimiento acerca del SNA, al igual que en general del Sistema Nervioso en general. Gran parte de estos conocimientos han sido efectuados mediante la identificación de neurotransmisores y mediadores mediante técnicas de radioinmunoensayo, histoquímica, microscopía electrónica y técnicas electrofisiológicas avanzadas. Ya en 1986 J.F. Murray planteaba que diferentes experimentos neurofisiológicos e histoquímicos indicaban la existencia de un tercer miembro del sistema nervioso autónomo, denominado purinérgico. En el intestino, las vías purinérgicas comprenden aproximadamente el 30 % del plexo mientérico. En los pulmones hay un número importante de estas fibras, sin estar definida su distribución. J.F. Murray apuntaba que estas semejanzas de inervación entre pulmones y tracto gastrointestinal, quizás se debían a que posean un origen embriológico común y a que los neuroblastos primitivos, que inervan al intestino, lo hagan en un momento en que el intestino y los pulmones están comunicados. Precisó que el desarrollo embriológico del sistema nervioso purinérgico tiene lugar durante el mismo período de gestación que el del sistema parasimpático y que ambos preceden a la formación del sistema simpático. Este autor analizaba que este hecho podría explicar por qué las fibras simpáticas sean escasas en parte de los pulmones humanos normales.

Ya en la actualidad, en los libros de texto se reconoce la existencia de esta nueva sección del SNA (Flórez J. et al., 1998; Salazar Domínguez L.E. et al., 2002), con lo cual al exponer el SNA se deba clasificar al mismo en:

- Sistema Nervioso Simpático
- Sistema Nervioso Parasimpático
- Sistema Nervioso Entérico.

Salazar Domínguez, en el capítulo del libro de texto de Farmacología publicado en nuestro país en el año 2002, al que hicimos referencia en el párrafo anterior, al exponer esta nueva clasificación del SNA, agregaba textualmente como ampliación a la denominación de Sistema Nervioso Purinérgico lo siguiente: «... *consiste en los plexos intrínsecos del tracto gastrointestinal, los que están estrechamente interconectados con el Sistema Simpático y Parasimpático, y además, posee la suficiente capacidad integradora que le permite funcionar independientemente del SNC...*». Sobre esta definición podremos volver más adelante en este capítulo.

## 1.2 Péptidos como neurotransmisores en el SNA cardiovascular.

A partir de la década de los años noventa del pasado siglo, comenzaron a surgir evidencias experimentales importantes, acerca de la presencia de neurotransmisores y neuromoduladores en el sistema nervioso intrínseco cardiaco, distintos a la acetilcolina y la noradrenalina.

Crick S.J. et al. (1994) describieron, empleando técnicas de inmunofluorescencia e histoquímica la presencia en el sistema de conducción cardiaco de fibras nerviosas con contenido de diferentes péptidos activos. En las áreas del nódulo sinoauricular y auriculoventricular eran más abundantes. Identificaron entre estos péptidos a la sustancia P y a la calcitonina. Plantearon que la presencia de estos péptidos podría estar relacionada con la modulación del sistema de conducción. S. Forsgren (1994) estudió el papel de la sustancia P y la calcitonina en el sistema de conducción cardiaco de bovinos y sugirió, que por su distribución, el péptido calcitonina podría tener efectos sobre ganglios intrínsecos cardiacos, en tanto la sustancia P actuaría en la inervación sobre vasos coronarios y el tejido de conducción.

D.V. Priaola et al. (1994) trabajando con perros, plantearon que la sustancia P presente en terminaciones nerviosas del tejido nervioso intrínseco cardiaco, parecía actuar modulando las respuestas de la inervación intrínseca a la estimulación nicotínica. Ello podría proveer, según estos autores, de un medio de modificación directa de respuestas cardiacas eferentes por nervios aferentes del propio corazón.

M. Horackova et al. (1994) analizaron en cobayos la influencia del ATP en la inervación intrínseca cardiacas. Detectaron que las neuronas cardiacas intrínsecas, que poseían receptores purinérgicos P2 podrían provocar gran incremento de la frecuencia cardiaca y de la fuerza de la contracción de los cardiomocitos, al ser estimulados por el ATP. En algunas de esas neuronas, que también poseen receptores purinérgicos P1, el efecto del ATP era la reducción de la frecuencia cardiaca.

P.A. Steele et al. (1994) estudiaron también en cobayos el patrón de inervación del nódulo sinoauricular. Encontraron que esta área estaba densamente inervada por axones simpáticos, la mayoría de los cuales mostraban contenido del neuropéptido "Y" y en otros tirosina. Además, detectaron fibras aferentes nerviosas con contenido de sustancia P y calcitonina. También detectaron en un área de pequeñas dimensiones del nódulo sinoauricular, terminaciones nerviosas parasimpáticas que mostraban inmunoreactividad al neuropéptido "Y" y al péptido intestinal vasoactivo. Concluían señalando la complejidad de la regulación nerviosa de la frecuencia cardiaca, tomando en cuenta los hallazgos de su estudio.

J.P. Walker et al. (2002) demostraron que la adenosina es producida localmente en el corazón y que como neurotransmisor o cotransmisor se une a receptores A1. Sustancias agonistas reducen la frecuencia cardiaca, en tanto los antagonistas producen el efecto contrario. Otro trabajo también demostró que microinyecciones de adenosina en el tractus solitario en gatos, producían variaciones de la frecuencia cardiaca. Bajas dosis producían bradicardia, mientras que altas dosis inducían taquicardia (P.M. De Paula y Machado B.H., 2001). Se ha aceptado ya que la adenosina está vinculada a la regulación de la frecuencia cardiaca a nivel tisular en el corazón y por efectores procedentes también de neuronas sensibles a la adenosina como neurotransmisor (Stauss H.M., 2003)

I. Izrailtyan et al. (1997) investigaron el papel del tejido nervioso intrínseco cardíaco bajo la acción de la bradiquinina. Encontraron que la acción crontrópica negativa de la bradiquinina posibilita la mitigación de la taquicardia inducida por vía adrenérgica. Demostraron por primera vez, que en un corazón autonómicamente descentralizado, la acción crontrópica negativa es mediada a través de neuronas colinérgicas cardiacas intrínsecas. Otros autores, han demostrado además la existencia de neuronas intrínsecas cardiacas que poseen receptores a la neuroquinina. Han demostrado receptores NK1, NK2 y NK3 y además que se pueden detectar neuronas cardiacas que reciben impulsos tónicos por vía de liberación endógena de neuroquininas.

J.J Crick et al. (1996) advirtieron que los estudios en cobayos no eran un modelo apropiado para estos estudios, pero sí con otros mamíferos como el perro y el cerdo. D. Batulevicius et al. (2004) han concluido que morfológicamente, el plexo nervioso intracardíaco guarda similitudes con el del humano y postulan que el corazón de ratas puede ser usado por ello como modelo para experimentos electrofisiológicos.

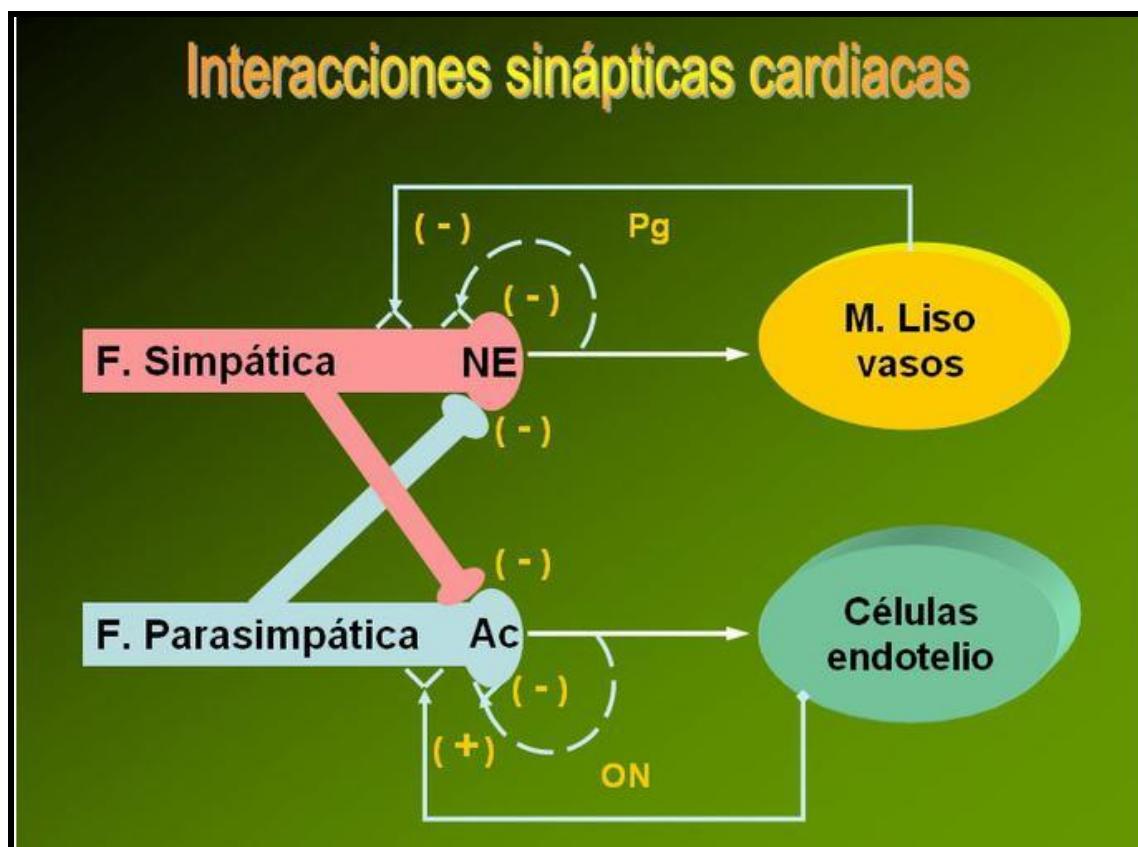


Fig. 1.1 Diagrama de interacciones sinápticas descritas en el corazón de mamíferos y del hombre.

### 1.3 Interacciones sinápticas.

Ya desde la última década del pasado siglo, se conocían múltiples mecanismos de interacción de neurotransmisores y neuromoduladores, vinculados a las regiones sinápticas en diferentes zonas del sistema nervioso central, tales como las interacciones homotrópicas y heterotrópicas. Sin profundizar en ello en este trabajo, simplemente recordaremos que las interacciones homotrópicas son aquellas en las cuales el neurotransmisor cotransmisor liberado en la membrana presináptica, es capaz de ejercer una

## Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

influencia negativa (inhibidora) en la liberación de esos propios neurotransmisores y cotransmisores. Las interacciones heterotrópicas son aquellas en las cuales el neurotransmisor liberado, al actuar sobre la membrana posináptica, estimula la producción de otro neurotransmisor, cotransmisor o neuromodulador, que actuando sobre la terminación nerviosa posináptica influye, generalmente inhibiendo, la liberación del neurotransmisor propio de esa fibra nerviosa. Otro mecanismo de interés para lo que continuamos desarrollando en próximos párrafos es la característica de las sinapsis axo-axónicas, o presinápticas, importante mecanismo de regulación negativa en el sistema nervioso (Fig. 1.1).

## 1.4 Otros neurotransmisores en el SNA cardiovascular.

Hoover et al (1994) demostraron la presencia de numerosos receptores muscarínicos presinápticos en células ganglionares intrínsecas cardíacas en ratas y consideraron que ello podría jugar un papel prominente en la regulación de la neurotransmisión colinérgica en el sistema especializado de conducción y en los ganglios del tejido intrínseco cardíaco.

H.E. Yaoita et al (1994) demostraron en ratas que fibras nerviosas intrínsecas cardíacas no adrenérgicas y no colinérgicas contribuían a la modulación del flujo coronario al liberar neuropéptidos localmente.

J.A. Armour (1996) reportó la existencia de neuronas histaminérgicas en la inervación intrínseca cardíaca de diferentes mamíferos, con receptores H1. Encontró que la estimulación de neuronas intratorácicas sensibles a la histamina producían activación de neuronas adrenérgicas cardíacas directa o indirectamente. Este mismo autor, en otro trabajo de ese año (J.A. Armour, 1996) realizado con perros, comprobó que en la inervación intrínseca cardíaca se encuentran neuronas sensibles a la endotelina, que poseen receptores ETA y ETB y a la neurotensina. La endotelina produciría incremento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza contrátil, no así la neurotensina.

En 1996 A. Sosunov et al. (1997) reportaron por primera vez el hallazgo en neuronas intracardiacas de actividad de sintetasa del óxido nítrico y de la NADPH-diaforasa (ratas y cobayos). Más tarde, en 1998, K. Tanaka et al. comprobaron en corazón de cobayos la existencia de fibras nerviosas con actividad de NO-sintetasa en la zona del nódulo auriculoventricular; consideraron a estas fibras como posganglionares de neuronas ubicadas en ganglios del plexo cardíaco en la aurícula izquierda y en el septum interventricular.

## 1.5 Actividad adrenérgica en el tejido intrínseco cardíaco.

M.M. Huang et al (1996) trabajando en diferentes mamíferos identificaron unas neuronas adrenérgicas de la inervación intrínseca cardíaca que poseen capacidad de síntesis de catecolaminas. Recordar, que siempre se supuso que sólo existirían en el plexo cardíaco fibras posganglionares simpáticas y neuronas posganglionares parasimpatéticas, lo que hacía a este reporte significativo. Estos autores, estudiando fetos humanos, identificaron estos tipos de neuronas en el tejido nervioso intrínseco cardíaco y pudieron demostrar que las mismas ya estaban presentes en una etapa del desarrollo embrionario anterior a la inervación simpática del corazón. Estos hallazgos hicieron

suponer la existencia en el corazón humano de grupos neuronales adrenérgicos intracardiacos que participarían en la regulación de la actividad del corazón, de modo independiente a la inervación simpática procedente de neuronas posganglionares simpáticas en las cadenas ganglionares paravertebrales.

Estudios realizados en embriones de ratas han demostrado que aquellos animales que en su desarrollo embrionario carecen de la capacidad de síntesis de norepinefrina y epinefrina por neuronas del plexo cardíaco no son viables y mueren, en tanto que ello no ocurre en los casos que mantienen intacta esta capacidad genética. El periodo durante el cual se producen estos acontecimientos es anterior al de la inervación extrínseca cardíaca e incluso a la síntesis de catecolaminas por la médula adrenal (Pfeifer K. et al., 2004). M.M. Huang et al. (2005), igualmente, han reportado que las células adrenérgicas intrínsecas cardíacas en el desarrollo ontogénico de la rata, constituyen un nuevo sistema adrenérgico para la regulación cardíaca. Concluyen diciendo en su trabajo que estas células pueden mantener las funciones cardíacas de contractilidad y de ritmocidía en reposo y durante sobrecargas, en casos en que se carezca de inervación simpática extrínseca.

J. Slavikova et al. (2003) han estudiado en ratas la existencia de neuronas adrenérgicas en el tejido intrínseco cardíaco. Las han encontrado de dos tipos: unas de pequeño tamaño y otras mayores. Estas últimas parecen representar según ellos, una subpoblación de neuronas noradrenalinérgicas y adrenalinérgicas, en tanto las pequeñas son dopamínergicas y serotoninérgicas. S. Darvich et al. (2004) han detectado por su parte, neuronas intrínsecas cardíacas en las que tienen acción diferencial la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa, por lo cual recomiendan precaución en el uso de medicamentos que produzcan inhibición de las colinesterasas, como algunos usados actualmente en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## 1.6 Reanálisis del papel del plexo cardíaco.

F.M. Smith et al. (2001) observaron en el plexo ganglionar auricular derecho del perro, la permanencia de actividad neuronal local después de haberse realizado la denervación autonómica selectiva en estos animales. En pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario, R.C. Aurora et al. (2001) han registrado actividad neuronal espontánea en el área de la aurícula derecha, no relacionada con el ritmo cardíaco, sino sensibles a variaciones de la presión arterial.

M. Meyer et al. (1996), utilizando técnicas de evaluación del ritmo cardíaco por métodos no lineales, lograron identificar que en pacientes sometidos a trasplante cardíaco, se puede demostrar la existencia de actividad reguladora autonómica, pasado cierto tiempo del proceso quirúrgico (más de seis meses), lo cual les ha hecho considerar tres posibles explicaciones: la reorganización del tejido nervioso intrínseco transplantado, la reinervación autonómica extrínseca o ambas.

J.A. Armour et al. (1997) han estudiado corazones humanos, observando de modo consistente la existencia de cinco regiones auriculares y otras tantas ventriculares, asociadas a la inervación intrínseca cardíaca. Estos autores han estimado la existencia de unas 14,000 neuronas en el corazón humano, lo que les hace reflexionar acerca de la gran importancia que puedan tener estas redes neuronales, asociadas entre sí mediante una red sináptica sumamente compleja.

## Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

D.H. Pauza et al. (2000) analizaron y estudiaron la topografía y estructura del plexo cardíaco en humanos. Afirman, que en general, la aurícula derecha está inervada por dos subplexos, la izquierda por tres, el ventrículo derecho por uno y el izquierdo por tres. El número de ganglios identificados fue de  $836 \pm 78$  (mínimo: 706; máximo: 1560). En corazones de niños había un mayor número de neuronas que en el corazón de ancianos. Para los adultos, calculó la existencia de 43,000 neuronas en el plexo cardíaco, en tanto en fetos, neonatos e infantes se han observado hasta 94,000 neuronas.

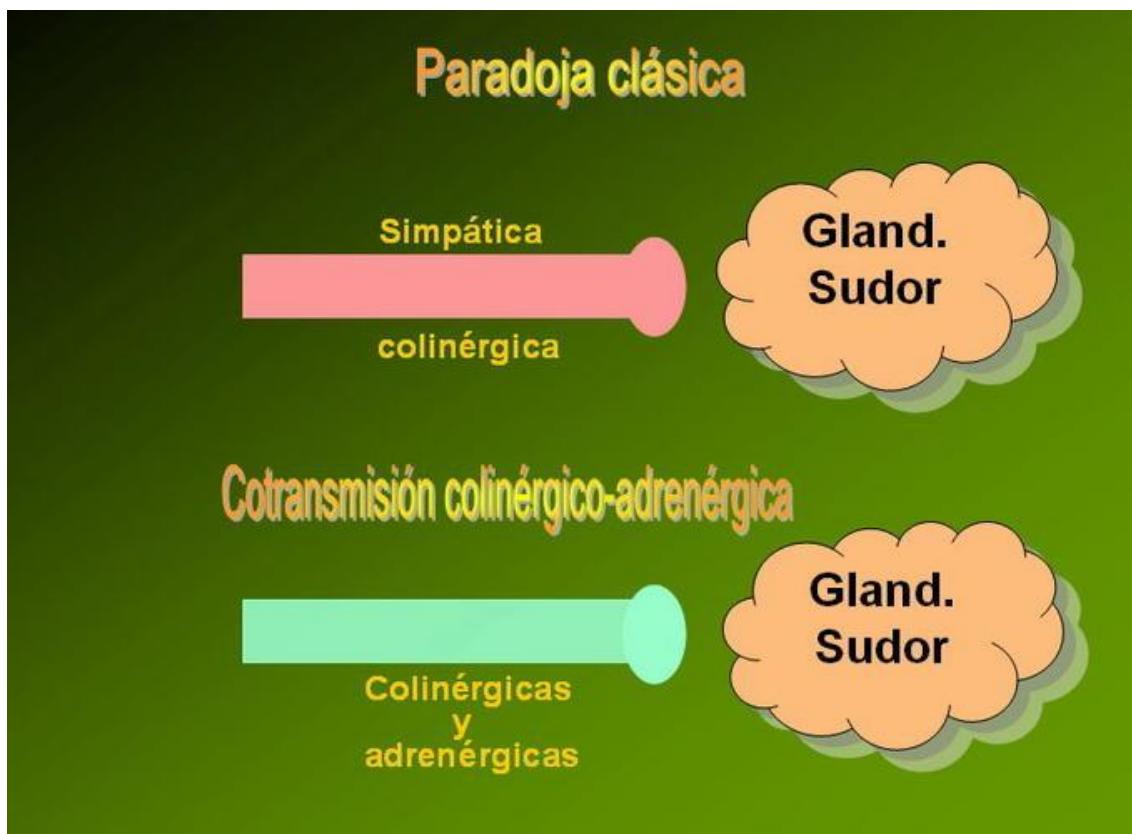


Fig. 1.2 Diagrama acerca de la paradoja clásica del SNA, actualmente reanalizada de acuerdo con resultados de estudios con fibras nerviosas autonómicas de nervios periféricos.

Z. Cheng et al. (2004) han demostrado en ratas la existencia de neuronas con sus somas en los núcleos ambiguos y dorsal del vago, que se proyectan a ganglios intrínsecos cardiacos. Estos axones terminan en similares ganglios, pero en poblaciones neuronales diferentes, lo que apunta a especificidad anátomo-funcional del plexo cardíaco.

En un trabajo sumamente interesante realizado por J.S. Strobel et al. (1999), estos investigadores prestaron particular atención a las particularidades de la frecuencia cardíaca intrínseca, habiendo llegado a establecer una ecuación de regresión que vinculaba esta frecuencia con la edad del individuo. La misma es:

$$FCi = 118.1 - (0.57 \times Edad);$$

donde FCi, frecuencia cardíaca intrínseca.

Estudiaron además, pacientes trasplantados ya perfectamente recuperados y encontraron también que la FCi en estos casos guardaba relación con la edad, pero no con la edad del hospedero, sino con la edad del donante, describiéndose esta relación por la ecuación de regresión lineal:

$$FCi = 112.0 - (0.46 \times Edad\ donante) ;$$

J.A. Armour (2004), en una revisión del tema, expone que el tejido intrínseco cardíaco constituye una estructura de control constituida por múltiples elementos: neuronas aferentes, eferentes e intercalares y que se comportan como un sistema de control estocástico. A.L. Gray et al. (2004) quienes han explorado las relaciones que se establecen entre los ganglios que componen los circuitos neuronales intrínsecos cardiacos, se suman en las conclusiones de su publicación, al concepto cada vez más postulado, acerca de la existencia de un verdadero Sistema Nervioso Intrínseco Cardiaco, que vendría a sumarse como un cuarto componente de la clasificación expuesta por Salazar Domínguez (2002), que expusimos en párrafos anteriores.

Los elementos expuestos, son sólo una breve exposición de los conocimientos que se han ido acumulando en los últimos diez años, en el estudio del Sistema Nervioso Autónomo.

No queremos concluir, sin mencionar un reporte publicado recientemente por un grupo de investigadores (Weihe E. et al. 2005), acerca de un asunto que había constituido hasta hace poco tiempo una verdadera paradoja y a la que nos referimos en otro momento (Fig.1.2). Estos investigadores han demostrado que la inervación de las glándulas sudoríparas humanas no es solo colinérgica, sino que estas fibras poseen todas las proteínas requeridas para una completa función adrenérgica, incluyendo sustancias con actividad a la tirosino-hidroxilasa, a las decarboxilasas de aminoácidos aromáticos, de dopamina-hidroxilasa y del transportador vesicular de monoaminas VMAL2. Este fenómeno, que constituye una confirmación de una cotransmisión colinérgico-adrenérgica, es al parecer un rasgo único distintivo para los primates y el hombre. En el ser humano, esta coexpresión colina-adrenérgica, está ausente en otras porciones del SNA simpático pero puede observarse también en fibras de la sección parasimpática del SNA que se dirigen a neuronas del tejido neural intrínseco cardiaco.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Armour, J. A. (1996). "Histamine-sensitive intrinsic cardiac and intrathoracic extracardiac neurons influence cardiodynamics." *Am J Physiol* 270(4 Pt 2): R906-13.
2. Armour, J. A. (1996). "Comparative effects of endothelin and neuropeptides on intrinsic cardiac neurons in situ." *Peptides* 17(6): 1047-52.
3. Armour, J. A., D. A. Murphy, B. X. Yuan, S. Macdonald and D. A. Hopkins (1997). "Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system." *Anat Rec* 247(2): 289-98.
4. Armour, J. A. (2004). "Cardiac neuronal hierarchy in health and disease." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287(2): R262-71.
5. Batulevicius, D., N. Pauziene and D. H. Pauza (2004). "Key anatomic data for the use of rat heart in electrophysiological studies of the intracardiac nervous system." *Medicina (Kaunas)* 40(3): 253-9.
6. Cheng, Z., H. Zhang, S. Z. Guo, R. Wurster and D. Gozal (2004). "Differential control over postganglionic neurons in rat cardiac ganglia by NA and DMX neurons: anatomical evidence." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286(4): R625-33.
7. Crick, S. J., J. Wharton, M. N. Sheppard, D. Royston, M. H. Yacoub, R. H. Anderson and J. M. Polak (1994). "Innervation of the human cardiac conduction system. A quantitative immunohistochemical and histochemical study." *Circulation* 89(4): 1697-708.
8. Crick, S. J., M. N. Sheppard, R. H. Anderson, J. M. Polak and J. Wharton (1996). "A quantitative study of nerve distribution in the conduction system of the guinea pig heart." *J*

## Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

- Anat 188 ( Pt 2): 403-16.
9. Darvesh, S., R. C. Arora, E. Martin, D. Magee, D. A. Hopkins and J. A. Armour (2004). "Cholinesterase inhibitors modify the activity of intrinsic cardiac neurons." *Exp Neurol* 188(2): 461-70.
  10. Forsgren, S. (1994). "Distribution of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in the bovine conduction system: correlation with substance P." *Regul Pept* 52(1): 7-19.
  11. Gray, A. L., T. A. Johnson, J. L. Ardell and V. J. Massari (2004). "Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate." *J Appl Physiol* 96(6): 2273-8.
  12. Hoover, D. B., R. H. Baisden and S. X. Xi-Moy (1994). "Localization of muscarinic receptor mRNAs in rat heart and intrinsic cardiac ganglia by *in situ* hybridization." *Circ Res* 75(5): 813-20.
  13. Horackova, M., M. H. Huang and J. A. Armour (1994). "Purinergic modulation of adult guinea pig cardiomyocytes in long term cultures and co-cultures with extracardiac or intrinsic cardiac neurones." *Cardiovasc Res* 28(5): 673-9.
  14. Huang, M. H., D. S. Friend, M. E. Sunday, K. Singh, K. Haley, K. F. Austen, R. A. Kelly and T. W. Smith (1996). "An intrinsic adrenergic system in mammalian heart." *J Clin Invest* 98(6): 1298-1303.
  15. Huang, M. H., J. J. Bahl, Y. Wu, F. Hu, D. F. Larson, W. R. Roeske and G. A. Ewy (2005). "Neuroendocrine properties of intrinsic cardiac adrenergic cells in fetal rat heart." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288(2): H497-503.
  16. Izrailevyan, I. and J. Y. Kresh (1997). "Bradykinin modulation of isolated rabbit heart function is mediated by intrinsic cardiac neurons." *Cardiovasc Res* 33(3): 641-9.
  17. Meyer, M., C. Marconi, G. Ferretti, R. Fiocchi, P. Cerretelli and J. E. Skinner (1996). "Heart rate variability in the human transplanted heart: nonlinear dynamics and QT vs RR-QT alterations during exercise suggest a return of neurocardiac regulation in long-term recovery." *Integr Physiol Behav Sci* 31(4): 289-305.
  18. Murray J.F. (1986) Respiración. En: Smith L.H., Thier S.O. Fisiopatología. Ediciones "R", La Habana, Cuba, pp. 732-850.
  19. Pauza, D. H., V. Skripka, N. Pauziene and R. Stropus (2000). "Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart." *Anat Rec* 259(4): 353-82.
  20. Pauziene, N., D. H. Pauza and R. Stropus (2000). "Morphological study of the heart innervation of bats *Myotis daubentonii* and *Eptesicus serotinus* (Microchiroptera: Vespertilionidae) during hibernation." *Eur J Morphol* 38(3): 195-205.
  21. Pfeifer, K., S. P. Boe, Q. Rong and S. N. Ebert (2004). "Generating mouse models for studying the function and fate of intrinsic cardiac adrenergic cells." *Ann N Y Acad Sci* 1018: 418-23.
  22. Priola, D. V., X. Cao and D. C. Smith (1994). "Modulation of autonomic responses in normal and denervated isolated canine atria by substance P." *Am J Physiol* 266(4 Pt 2): H1401-7.
  23. Slavikova, J., J. Kuncova, J. Reischig and M. Dvorakova (2003). "Catecholaminergic neurons in the rat intrinsic cardiac nervous system." *Neurochem Res* 28(3-4): 593-8.
  24. Sosunov, A. A., C. J. Hassall, A. Loesch, M. Turmaine and G. Burnstock (1996). "Nitric oxide synthase-containing neurones and nerve fibres within cardiac ganglia of rat and guinea-pig: an electron-microscopic immunocytochemical study." *Cell Tissue Res* 284(1): 19-28.
  25. Steele, P. A. and J. K. Choate (1994). "Innervation of the pacemaker in guinea-pig sinoatrial node." *J Auton Nerv Syst* 47(3): 177-87.
  26. Strobel, J. S., A. E. Epstein, R. C. Bourge, J. K. Kirklin and G. N. Kay (1999). "Nonpharmacologic validation of the intrinsic heart rate in cardiac transplant recipients." *J Interv Card Electrophysiol* 3(1): 15-8.
  27. Tanaka, K. and T. Chiba (1998). "The vagal origin of preganglionic fibers containing nitric oxide synthase in the guinea-pig heart." *Neurosci Lett* 252(2): 135-8.
  28. Thompson, G. W., D. B. Hoover, J. L. Ardell and J. A. Armour (1998). "Canine intrinsic cardiac neurons involved in cardiac regulation possess NK1, NK2, and NK3 receptors." *Am J Physiol* 275(5 Pt 2): R1683-9.
  29. Weihe, E., B. Schutz, W. Hartschuh, M. Anlauf, M. K. Schafer and L. E. Eiden (2005). "Coexpression of cholinergic and noradrenergic phenotypes in human and non-human autonomic nervous system." *J Comp Neurol* 492(3): 370-9.
  30. Yaoita, H., E. Sato, M. Kawaguchi, T. Saito,

K. Maehara and Y. Maruyama (1994).  
"Nonadrenergic noncholinergic nerves regulate basal coronary flow via release of capsaicin-sensitive neuropeptides in the rat heart."  
Circ Res 75(4): 780-8.