



STUDI PUSTAKA

NEUROKARDIOLOGI: INTERAKSI JANTUNG DAN OTAK

Sidhi Laksono^{1,2*}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia

²RS Jantung Diagram Siloam, Cinere, Indonesia

*Korespondensi : sidhilaksono@uhamka.ac.id; 0819585599

Abstrak

Aksis jantung dan otak merupakan hubungan yang penting dan dikenal sebagai bidang neurokardiologi. Ilmu ini menggabungkan spesialisasi jantung dan saraf dalam menangani kasus saraf dan sistem kardiovaskuler. Disfungsi salah satu komponen akan mengganggu komponen lain. Kelainan dari sistem saraf dapat mengakibatkan perubahan yang berbeda dalam fungsi dan struktur kardiovaskular, mulai dari perubahan sementara dari EKG hingga cedera miokard, kardiomiopati, dan bahkan kematian jantung. Pada artikel ini akan meninjau anatomi dan fisiologi sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf otonom (SSO) dalam kaitannya dengan kontrol fungsi kardiovaskular dalam keadaan fisiologis dan patologis. Sebagai kesimpulan, interaksi jantung dan otak mempengaruhi keduanya, sehingga kelainan di otak dapat menyebabkan kelainan pada jantung. Diharapkan dengan pengetahuan aksis jantung dan otak dapat memberikan gambaran pengetahuan mengenai kelainan jantung yang disebabkan gangguan neurologis.

Kata kunci: aksis jantung-otak, neurokardiologi, gangguan neurologis, sistem kardiovaskular

Abstract

The heart-and-brain axis is an important connection and is known as neurocardiology. This science combines the specialization of cardiology and neurology in dealing with cases of nervous and cardiovascular systems. Any dysfunction in one of the components will interfere with that of the other component. Abnormalities of the nervous system can result in different changes in the cardiovascular function and structure, ranging from temporary changes in the ECG to myocardial injury, cardiomyopathy, and even cardiac death. This article reviews the anatomy and physiology of the central nervous system (CNS) and autonomic nervous system (ANS) in relation to the control of cardiovascular function in



physiological and pathological states. In conclusion, the interaction between the heart and the brain affects one another, therefore, any abnormalities in the brain may cause abnormalities in the heart. It is hoped that knowledge of the heart and brain axis can provide an overview of knowledge about heart abnormalities caused by neurological disorders.

Keywords: heart-brain axis, neurocardiology, neurological disorders, cardiovascular system

PENDAHULUAN

Interaksi antara jantung dan otak menjadi semakin penting karena mekanisme timbal balik yang mendasarinya menjadi lebih dipahami. Spesialisasi yang berhubungan dengan koneksi otak-jantung dikenal sebagai neurokardiologi (van der Wall, 2011). Neurokardiologi mengacu pada interaksi fisiologis (pato) dari sistem saraf dan kardiovaskular (Ritz, van Buchem and Daemen, 2013). Sensitivitas barorefleks dan variabilitas denyut jantung merupakan parameter penting dalam memahami pengaruh sistem saraf otonom pada aktivitas jantung dan otak (La Rovere *et al.*, 2013; Swenne, 2013). Selama beberapa tahun terakhir, ada semakin banyak bukti tentang interaksi otak-jantung dengan implikasi potensial utama untuk pengobatan penyakit kardiovaskular. Pada artikel ini, kami meninjau anatomi dan fisiologi sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf otonom (SSO) dalam kaitannya dengan kontrol fungsi kardiovaskular dalam keadaan fisiologis dan patologis.

PEMBAHASAN

Aksis Jantung-Otak

Aksis jantung-otak terlibat dalam regulasi saraf jantung melalui jalur kardiomotor otonomik (KO). Aksis ini sudah ada pada vertebrata sekitar 500 juta tahun yang lalu pada ikan elasmobranchii dan teleost. Jantung elasmobranchii berada di bawah kontrol KO parasimpatis (vagal) dan jantung teleost di bawah kontrol KO parasimpatis dan simpatik (Nilsson, 2011)(W., Jänig Galizia CG & Lledo P-M. Springer-Verlag, Berlin, 2013). Ini menunjukkan bahwa pengaturan jantung oleh otak secara filogenetik telah lama diketahui, seperti halnya usus depan, tetapi mungkin mengalami berbagai perubahan pada sistem saraf pusat dan perifer, meskipun prinsip-prinsip dasar organisasi jalur KO perifer tetap ada. sama di seluruh vertebrata (pemancar dan reseptornya, efek rangsang, efek penghambatan, dll.). Ini menunjukkan bahwa poros otak-jantung secara biologis agak penting. Namun, pengetahuan kita tentang mekanisme yang mendasari fungsi aksis ini dalam kondisi biologis masih



kurang mengingat fakta bahwa patofisiologi regulasi saraf jantung dan konsekuensinya untuk terapi memiliki representasi yang tinggi dalam kedokteran. Pengetahuan tentang mekanisme perifer dan sentral ini merupakan pintu gerbang untuk memahami patofisiologi yang mendasari berbagai penyakit yang berhubungan dengan jantung pada manusia (Nieuwenhuys, 2012; Robertson D & Sato K., 2012)(JS, Floras Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, 2012)(Francis and Cohn, 2013).

Dari perspektif klinis, aksis jantung-otak dapat didekati sebagai (a) efek penyakit kardiovaskular pada sistem saraf (seperti stroke kardioemboli pada fibrilasi atrium) atau (b) efek gangguan neurologis pada sistem kardiovaskular (seperti sebagai kardiomiopati stres setelah perdarahan subarachnoid aneurisma [SAH]). Konsekuensi neurologis dari penyakit jantung, termasuk iskemia serebral dan gangguan kognitif, telah dipelajari dengan baik (Palma and Benarroch, 2014; Schwartz, 2014).

Kontrol Saraf Terhadap Sistem Kardiovaskuler SSP Terhadap Sistem Kardiovaskuler

Studi eksperimental dan klinis pada hewan dan manusia telah menggambarkan jaringan kompleks daerah kortikal dan subkortikal yang terlibat dalam pemrosesan dan kontrol fungsi kardiovaskular

(Shivkumar *et al.*, 2016). Jaringan ini melibatkan beberapa korteks yang sangat saling berhubungan, struktur otak depan subkortikal (termasuk amigdala dan hipokampus), dan area batang otak (termasuk hipotalamus, nukleus dasar stria terminalis, grisea periaqueductal, regio parabrachial, dan medula ventrolateral). Area kortikal yang lebih tinggi, termasuk korteks orbitofrontal dan korteks cingulate dorsal, memproses informasi aferen yang naik dari perifer dan area otak lainnya dan memodulasi aliran keluar otonom eferen untuk menyesuaikan fungsi kardiovaskular (Palma and Benarroch, 2014; Schwartz, 2014; Shivkumar *et al.*, 2016).

Korteks insular tampaknya memainkan peran sentral dalam regulasi aksis jantung-otak. Input aferen jantung diteruskan ke insula posterior melalui talamus dan terintegrasi dengan informasi yang diterima dari pusat kortikal yang lebih tinggi di insula rostroventral (Nieuwenhuys, 2012). Meskipun temuan serupa telah diamati pada subjek manusia, lateralitas pada manusia masih kontroversial, dan hasil yang bertentangan telah dilaporkan dalam pengaturan klinis yang berbeda. Misalnya, meskipun beberapa pengamatan telah menekankan peran penting dari insula kanan dalam regulasi simpatik fungsi jantung yang berupa munculnya perubahan elektrografi (Macefield, James and Henderson, 2013).



Amigdala, terutama bagian tengahnya, menerima proyeksi penghambatan dari daerah prefrontal dan orbitofrontal dan terhubung dengan hipotalamus dan inti batang otak yang terlibat dalam kontrol fungsi jantung dan, dengan demikian, tampaknya memodulasi efek rangsangan emosional (terutama emosi negatif) di jantung (Kim *et al.*, 2011). Beberapa inti hipotalamus (seperti lateral, dorsomedial, dan paraventrikular) memainkan peran penting dalam transisi informasi otonom dari daerah kortikal yang lebih tinggi ke batang otak dengan proyeksi mereka, nukleus traktus soliter, abu-abu periaqueductal, daerah parabrachial, medula ventrolateral rostral, dan nukleus motorik dorsal vagus (Grimaldi *et al.*, 2014).

Kontrol Otonom dan Neurohumoral Sistem Kardiovaskuler Sistem Simpatis

Jantung dipersarafi oleh saraf jantung superior, tengah, dan inferior yang terdistribusi secara asimetris. Akson simpatis postganglionik noradrenergik mempersarafi sistem konduksi jantung, atrium, dan ventrikel. Persarafan simpatis, bagaimanapun, adalah heterogen dan kurang padat di apeks jantung. Efek simpatis pada fungsi kardiovaskular dimediasi oleh aktivasi reseptor 1 di miosit. Penggabungan adrenoceptor ke protein Gs meningkatkan kadar

adenosin monofosfat siklik (cAMP) intraseluler, yang pada gilirannya mengaktifkan protein kinase A dan menginduksi fosforilasi berbagai target intraseluler, seperti saluran kalsium tipe-L dan saluran kalium penyearah tertunda, dengan efek bersih dari pemendekan durasi potensial aksi yang diperlukan untuk peningkatan denyut jantung dan kecepatan konduksi (Grimm *et al.*, 2015; Poláková *et al.*, 2015).

Sistem Parasimpatis

Persarafan parasimpatis jantung berasal dari nukleus ambiguus dan nukleus motorik dorsal vagus di medula (neuron preganglionik), berjalan di sepanjang saraf vagus, dan membuat sinapsis dengan neuron postganglionik di dalam ganglia jantung intrinsik. Serabut parasimpatis tidak hanya mempersarafi sistem konduksi atrium dan miokardium tetapi juga memproyeksikan ke ventrikel (Grimm *et al.*, 2015). Mekanisme transmisi dan regulasi aktivitas saraf di ganglia ini tidak dipahami dengan baik dan tampaknya lebih kompleks daripada tempat *relay* sederhana. Misalnya, aktivasi serat parasimpatis praganglion tidak mengubah aktivitas lebih dari setengah neuron parasimpatis di dalam ganglia atau dapat merangsang aferen sensorik (Beaumont *et al.*, 2013).

Keseimbangan antara aktivitas simpatis dan parasimpatis juga di bawah pengaruh berbagai



neuromodulator yang dilepaskan dari miokardium dan pembuluh koroner (seperti peptida natriuretik dan angiotensin II), serta kotransmitter antara ujung saraf simpatis dan parasimpatis (seperti neuropeptida Y dan vasoaktif), peptida usus dan neuromodulator intrinsik (seperti oksida nitrat). Peptida natriuretik yang diturunkan dari otak dan tipe-C menggeser keseimbangan ke jalur parasimpatis melalui produksi guanosin monofosfat (GMP) siklik, meskipun dalam kondisi seperti gagal jantung, efeknya mungkin dibatasi oleh peningkatan regulasi fosfodiesterase 2A (Li *et al.*, 2015).

Efek Gangguan Neurologis terhadap Fungsi Kardiovaskuler

Gangguan neurologis sering dikaitkan dengan EKG dan perubahan struktural jantung, dengan berbagai manifestasi klinis mulai dari jinak, ringan, atau bahkan tanpa gejala dan perubahan sementara pada fungsi kardiovaskular hingga cedera parah, ireversibel, dan berpotensi mengancam jiwa. Selain itu, baik gangguan neurologis yang mendasari maupun disfungsi kardiovaskular dapat menyebabkan keterbatasan dalam pengobatan optimal yang lain; oleh karena itu, kecurigaan klinis yang tinggi dan pemantauan jantung tertutup setidaknya pada fase akut dapat membantu dalam pencegahan, identifikasi dini, dan, karenanya, pengobatan segera disfungsi kardiovaskular. Penting untuk dicatat

bahwa mengingat tingginya prevalensi gangguan kardiovaskular dan faktor risiko bersama pada pasien ini, terkadang sulit untuk menetapkan cedera neurologis sebagai penyebab atau konsekuensi dari disfungsi kardiovaskular (van der Wall and van Gilst, 2013)(Shivkumar *et al.*, 2016).

Perubahan Elektrokardiogram (EKG)

Perubahan elektrokardiografi, baik jinak maupun fatal, biasanya terlihat setelah cedera otak bahkan tanpa penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya. Masuknya kalsium yang terkait dengan aktivitas simpatis setelah cedera SSP melepaskan enzim yang dapat merusak jaringan konduktif subendokardial dan mengubah otomatisitas jantung, refrakter, dan repolarisasi (Zou *et al.*, 2017). Temuan EKG sering ditemukan dalam konteks peningkatan pelepasan katekolamin, dan beberapa dapat dicegah dengan obat antisimpatis. Perubahan elektrokardiografi biasanya bersifat sementara dan lebih baik terlihat pada sadapan prekordial dan lateral. Biasanya, perubahan ini lebih sering dan jelas dalam 24 jam pertama setelah cedera neurologis katastrofik (seperti SAH) dan diperkirakan akan hilang dalam beberapa hari setelah cedera neurologis. Perubahan EKG yang umum terlihat termasuk inversi difus gelombang T tinggi (juga dikenal sebagai gelombang T serebral), munculnya gelombang U



yang menonjol tanpa adanya kelainan elektrolit, dan pemanjangan segmen ST dan QT. Perubahan repolarisasi juga sering terjadi setelah cedera neurologis (Manea *et al.*, 2015).

Penting untuk menyingkirkan penyebab kardiovaskular primer atau yang berkontribusi untuk perubahan EKG terutama pada individu berisiko tinggi dengan evaluasi enzim jantung serum, ekokardiografi, dan bahkan angiografi koroner. Meskipun sebagian besar perubahan elektrografi jinak dan tidak memerlukan pengobatan, pencegahan, pemantauan terus menerus, dan pengobatan dini irama ganas dan kelainan konduksi sangat penting. Kelainan elektrolit (khususnya hipokalemia dan hipomagnesemia) dan obat-obatan yang menginduksi atau memperburuk perpanjangan QT (seperti antipsikotik) harus dihindari atau digunakan dengan hati-hati dalam pengaturan yang dipantau. Pengobatan perubahan elektrografi dalam pengaturan cedera otak belum dipelajari dengan baik; namun, perhatian pada tindakan perlindungan otak, seperti pemeliharaan perfusi serebral yang memadai atau pengendalian cedera otak sekunder, disarankan (Manea *et al.*, 2015; Sposato and Gurol, 2021).

Cedera Miokard

Cedera neurologis dan bahkan stresor psikologis dapat mempengaruhi struktur jantung yang ditandai dengan perkembangan

mikroinfark subendokardial yang cepat (dalam beberapa menit), kalsifikasi dini, dan gangguan pembentukan filamen kontraksi (degenerasi miofibrillar atau miositolisis) (van der Bilt *et al.*, 2016). Perubahan ini kemungkinan besar karena paparan katekolamin yang berlebihan, dan perubahan mikroskopis serupa terlihat setelah infus katekolamin eksternal dan stimulasi medula dorsal dan hipotalamus (Takahashi, Hinson and Baguley, 2015).

Kegagalan otonom dapat berkembang pada beberapa penyakit saraf dan sistemik yang mempengaruhi berbagai komponen SSO. Pasien mungkin tetap asimtomatik atau pusing, jatuh, dan bahkan sinkop biasanya karena hipotensi ortostatik, meskipun gejala dapat menjadi sekunder untuk mekanisme lain seperti aritmia dengan penurunan mendadak curah jantung dan perfusi serebral global (Freeman *et al.*, 2011; Raj, 2013). Gangguan neurologis lain yang dapat menyebabkan sinkop termasuk sinkop vasovagal, penyakit karotis (bilateral), insufisiensi vertebrobasilar, dan vasospasme serebral. Beberapa pasien mungkin datang dengan takikardia postural tanpa penurunan tekanan darah yang signifikan (sindrom takikardia postural) (Freeman *et al.*, 2011).

Hipotensi ortostatik sebagian besar muncul dengan perjalanan subakut hingga kronis dan dikaitkan



dengan hasil yang memburuk. Hal ini dapat dikelola dengan tindakan nonfarmakologis, seperti stoking pendukung, peningkatan garam makanan (misalnya, 2 g dua kali sehari), dan asupan air, dan menghindari aktivitas setelah makan (terutama makanan yang kaya karbohidrat). Latihan air dan latihan ortostatik dapat meningkatkan pengkondisian fisik, meningkatkan perfusi serebral, dan mencegah jatuh. Gejala yang parah atau refrakter mungkin memerlukan farmakoterapi dengan mineralokortikoid (fludrokortison), simpatomimetik (midodrine), inhibitor asetilkolinesterase (piridostigmin), analog somatostatin (octreotide), atau droxidopa (Freeman *et al.*, 2011).

Kardiomiopati Terinduksi Stress (KTS)

KTS adalah bentuk yang berbeda dari gagal jantung akut yang didapat. Hal ini terutama terlihat pada wanita pascamenopause (Milinis and Fisher, 2012). Presentasi klinis akut terdiri dari nyeri dada, dispnea, dan sinkop, bersama dengan temuan elektrografik (seperti perubahan segmen ST dan perpanjangan QT) dan laboratorium (seperti peningkatan troponin dan peptida natriuretik otak) (Milinis and Fisher, 2012). Temuan ini mungkin serupa dengan yang terlihat pada sindrom koroner akut, yang dapat menunda atau mengaburkan diagnosisnya dan menunda pengobatan, dan kadang-

kadang, angiografi koroner mungkin diperlukan untuk membedakannya, meskipun kedua kondisi tersebut dapat muncul bersamaan. Tipe klasik dan paling umum dari perubahan ekokardiografi pada KTS menunjukkan jantung yang menyerupai perangkap gurita (takotsubo dalam bahasa Jepang) karena menggelembungnya apeks ventrikel kiri. Hal ini dapat dikaitkan dengan sensitivitas miosit apikal yang lebih tinggi terhadap katekolamin. Namun, jenis lain dari perubahan ventrikel kiri (ventrikel tengah, basal, dan fokal) juga dapat terlihat (Templin *et al.*, 2015).

Meskipun perbaikan klinis dan ekokardiografi terlihat pada sebagian besar pasien dengan KTS, kondisi ini dapat dikaitkan dengan komplikasi lain di rumah sakit, termasuk syok kardiogenik, aritmia ganas, dan kematian. Ini dicatat terutama pada pasien yang lebih muda dengan pemicu fisik dan penyakit neuropsikiatri, tingkat troponin yang tinggi, dan fraksi ejeksi yang rendah. Selain itu, cedera otak sekunder dapat terjadi karena munculnya syok kardiogenik atau aritmia dengan penurunan terkait perfusi serebral atau stroke baru karena trombotik mural. Sebuah studi prospektif baru-baru ini menunjukkan hasil yang lebih baik terkait dengan penggunaan penghambat enzim pengubah angiotensin atau penghambat reseptor angiotensin, tetapi tidak pada



penghambat beta (Milinis and Fisher, 2012; Templin *et al.*, 2015).

Kematian Jantung Mendadak (KJM)

KJM terdiri dari kematian tak terduga karena serangan jantung dalam jarak temporal (biasanya dalam 1 jam) dengan peristiwa pemicu tanpa patogenesis lain yang diketahui (Priori *et al.*, 2015). Meskipun KJM paling sering terjadi pada pasien dengan penyakit arteri koroner yang sudah ada sebelumnya, berbagai gangguan neuropsikiatri dapat mengakibatkan KJM tanpa kelainan jantung yang sudah ada sebelumnya (Hubner *et al.*, 2014; Rabinstein, 2014). Sebenarnya, kematian akibat stresor emosional telah dikenal selama berabad-abad, tercermin dalam ekspresi seperti takut mati. Kondisi lain yang terkait dengan KJM termasuk emosi dan stres yang kuat (seperti kemarahan, ketakutan, kesedihan, dan bencana alam), paparan katekolamin endogen atau eksogen (seperti pheochromocytoma atau psikostimulan), SAH dan perdarahan intraserebral, stroke iskemik akut (terutama infark yang melibatkan lobus insular), dan kejang (Sörös and Hachinski, 2012; Devinsky *et al.*, 2016). Cedera neurologis dapat menyebabkan KJM dengan menginduksi aritmia fatal atau miositolisis masif dan infark jantung (Katsanos *et al.*, 2013).

KESIMPULAN

Aksis jantung dan otak menjadi hal yang penting dalam bidang neurokardiologi. Kontrol otonomik dan neurohormonal mengatur kerja sistem kardiovaskuler. Sistem simpatis dan parasimpatis juga mempunyai peran dalam kardiovaskuler. Kelainan neurologi dapat menyebabkan gangguan jantung, mulai dari gangguan irama jantung atau perubahan EKG, cedera miokard, KTS dan KJM. Diharapkan dengan pengetahuan aksis jantung dan otak dapat memberikan gambaran pengetahuan mengenai kelainan jantung yang disebabkan gangguan neurologis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada pihak-pihak yang telah membantu penelitian penulis, termasuk yang mendanai penelitian yang tidak dapat dicantumkan sebagai penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Beaumont, E. *et al.* (2013) 'Network interactions within the canine intrinsic cardiac nervous system: implications for reflex control of regional cardiac function.', *The Journal of physiology*, 591(18), pp. 4515–4533. Available at: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.259382>.
- van der Bilt, I.A.C. *et al.* (2016) 'Myocarditis in patients with subarachnoid hemorrhage: A histopathologic study.', *Journal of critical care*, 32, pp. 196–200. Available at:



- <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.12.005>.
- Devinsky, O. *et al.* (2016) 'Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention.', *The Lancet. Neurology*, 15(10), pp. 1075–1088. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30158-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30158-2).
- Francis, G.S. and Cohn, J.N. (2013) '761 Cardiac failure and the autonomic nervous system', *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. Edited by C.J. Mathias and S.R. Bannister. Oxford University Press, p. 0. Available at: <https://doi.org/10.1093/med/9780198566342.003.0065>.
- Freeman, R. *et al.* (2011) 'Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome.', *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 21(2), pp. 69–72. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10286-011-0119-5>.
- Grimaldi, D. *et al.* (2014) 'Orexin/hypocretin system and autonomic control: new insights and clinical correlations.', *Neurology*, 82(3), pp. 271–278. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000000045>.
- Grimm, M. *et al.* (2015) 'CaMKII δ mediates β -adrenergic effects on RyR2 phosphorylation and SR Ca(2+) leak and the pathophysiological response to chronic β -adrenergic stimulation.', *Journal of molecular and cellular cardiology*, 85, pp. 282–291. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.06.007>.
- Hubner, P. *et al.* (2014) 'Neurologic causes of cardiac arrest and outcomes.', *The Journal of emergency medicine*, 47(6), pp. 660–667. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.07.029>.
- JS, Floras Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, L.P. & P.J. (2012) 'Heart failure. In Primer on the Autonomic Nervous System, 3rd edn, ed.', in *Primer on the Autonomic Nervous System, 3rd edn, ed.* Academic Press, London, Waltham, San Diego, pp. 367–370.
- Katsanos, A.H. *et al.* (2013) 'Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in structural brain lesions.', *International journal of cardiology*, 167(2), pp. 328–334. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.107>.
- Kim, M.J. *et al.* (2011) 'The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety.', *Behavioural brain research*, 223(2), pp. 403–410. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.025>.
- Li, D. *et al.* (2015) 'Efficacy of B-Type Natriuretic Peptide Is Coupled to Phosphodiesterase 2A in Cardiac Sympathetic Neurons', *Hypertension*, 66(1), pp. 190–198. Available at: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05054>.
- Macefield, V.G., James, C. and Henderson, L.A. (2013) 'Identification of sites of sympathetic outflow at rest and during emotional arousal: concurrent recordings of sympathetic nerve activity and fMRI of the brain.', *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 89(3), pp. 451–459. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.06.002>.



- Manea, M.M. *et al.* (2015) 'Brain-heart axis-Review Article.', *Journal of medicine and life*, 8(3), pp. 266–271.
- Milinis, K. and Fisher, M. (2012) 'Takotsubo cardiomyopathy: pathophysiology and treatment.', *Postgraduate medical journal*, 88(1043), pp. 530–538. Available at: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-130761>.
- Nieuwenhuys, R. (2012) 'The insular cortex: a review.', *Progress in brain research*, 195, pp. 123–163. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6>.
- Nilsson, S. (2011) 'Comparative anatomy of the autonomic nervous system.', *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, 165(1), pp. 3–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2010.03.018>.
- Palma, J.-A. and Benarroch, E.E. (2014) 'Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations.', *Neurology*, 83(3), pp. 261–271. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000605>.
- Poláková, E. *et al.* (2015) 'Maximal acceleration of Ca²⁺ release refractoriness by β -adrenergic stimulation requires dual activation of kinases PKA and CaMKII in mouse ventricular myocytes.', *The Journal of physiology*, 593(6), pp. 1495–1507. Available at: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.278051>.
- Priori, S.G. *et al.* (2015) '2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europ', *European heart journal*, 36(41), pp. 2793–2867. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
- Rabinstein, A.A. (2014) 'Sudden cardiac death.', *Handbook of clinical neurology*, 119, pp. 19–24. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00002-3>.
- Raj, S.R. (2013) 'Postural Tachycardia Syndrome (POTS)', *Circulation*, 127(23), pp. 2336–2342. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144501>.
- Ritz, K., van Buchem, M.A. and Daemen, M.J. (2013) 'The heart-brain connection: Mechanistic insights and models', *Netherlands Heart Journal*, 21(2), pp. 55–57. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12471-012-0348-9>.
- Robertson D & Sato K. (2012) *Primer on the Autonomic Nervous System-Inhaltsverzeichnis*. Available at: <https://books.google.com/books?hl=de&lr=&id=FycmOkb-T1gC&pgis=1>.
- La Rovere, M.T. *et al.* (2013) 'Clinical value of baroreflex sensitivity.', *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 21(2), pp. 61–63. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12471-012-0349-8>.
- Schwartz, P.J. (2014) 'Cardiac sympathetic denervation to prevent life-threatening arrhythmias.', *Nature reviews. Cardiology*, 11(6), pp. 346–353. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.19>.
- Shivkumar, K. *et al.* (2016) 'Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics.', *The Journal of physiology*, 594(14), pp. 3911–3954. Available at: <https://doi.org/10.1113/JP271870>.



- Sörös, P. and Hachinski, V. (2012) 'Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke.', *The Lancet. Neurology*, 11(2), pp. 179–188. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70291-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70291-5).
- Sposato, L.A. and Gurol, M.E. (2021) 'Advances in Neurocardiology: Focus on Atrial Fibrillation.', *Stroke*, 52(11), pp. 3696–3699. Available at: <https://doi.org/10.1161/STROKEAH.A.121.033970>.
- Swenne, C.A. (2013) 'Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement.', *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 21(2), pp. 58–60. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12471-012-0346-y>.
- Takahashi, C., Hinson, H.E. and Baguley, I.J. (2015) 'Autonomic dysfunction syndromes after acute brain injury.', *Handbook of clinical neurology*, 128, pp. 539–551. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63521-1.00034-0>.
- Templin, C. et al. (2015) 'Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy.', *The New England journal of medicine*, 373(10), pp. 929–938. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761>.
- W., Jänig Galizia CG & Lledo P-M. Springer-Verlag, Berlin, H. (2013) *Autonomic nervous system. In Neurosciences - From Molecule to Behavior. A University Textbook*, ed., 179–211.
- van der Wall, E.E. (2011) 'The brain-heart connection; a round trip.', *Netherlands Heart Journal*, pp. 269–270. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12471-011-0161-x>.
- van der Wall, E.E. and van Gilst, W.H. (2013) 'Neurocardiology: close interaction between heart and brain.', *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 21(2), pp. 51–52. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12471-012-0369-4>.
- Zou, R. et al. (2017) 'Neurocardiology: Cardiovascular Changes and Specific Brain Region Infarcts.', *BioMed research international*, 2017, p. 5646348. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/5646348>.