

Bilimsel Taramalar

Serotonin ve Hipertansiyon

Meral TUNCER(*)

Özet : Agrege olan trombositlerden salıverilen serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT)'in oluşturduğu vazokonstriksiyon, hipertansiyonda artmış olan periferik rezistansın devam ettirilmesinde bir rol oynayabilir. 5-HT'nin böyle bir fonksiyonu olabileceğini düşündüren, insan ve hayvanlarda yapılan gözlemler şunlardır: 1) trombositlerin turnover hızı artmıştır; 2) 5-HT'nin trombositler tarafından uptake'i azalmıştır; 3) 5-HT'nin endotel hücreleri tarafından metabolizması azalmıştır; 4) damar düz kaslarının, 5-HT'nin ve diğer serotonerjik agonistlerin konstriktör etkilerine cevap verirliliği artmıştır; 5) agonistik etkisi olmayan, 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin hipertansif hastalarda kan basıncını düşürmektedir. Ketanserin'in alfa-adrenerjik reseptörleri bloke edici özelliğinin, insandaki antihipertansif etkisine katkıda bulunup bulunmadığı hala tartışmalıdır. Bu derlemede, 5-HT'nin hipertansiyondaki muhtemel rolü tartışılmıştır.

SEROTONIN AND HYPERTENSION

Summary : Vasoconstrictor responses to serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) released from aggregating platelets may play a role in the maintenance of the augmented peripheral resistance in hypertension. Such an involvement of 5-HT is suggested by the following observations in humans and animals: 1) the turnover rate of plate-

(*) Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı.

lets is accelerated; 2) the uptake of 5-HT by platelets is reduced; 3) the metabolism of 5-HT by the endothelial cells is decreased; 4) the vascular smooth muscles are hyperresponsive to the constrictor effects of 5-HT and other serotonergic agonists; 5) the 5-HT₂ receptor antagonist ketanserin, which is devoid of agonistic properties, lowers arterial blood pressure in hypertensive humans. Whether the alpha-adrenergic blocking properties of ketanserin contribute to its antihypertensive properties in humans is still a matter of discussion. The possible role of 5-HT in hypertension has been discussed in this review.

Key Words : Serotonin (5-hydroxytryptamine), ketanserin, hypertension, 5-HT receptors, serotonergic agonist, serotonergic antagonist.

Santral sinir sistemi (SSS) dışında serotonin (5-HT) başlıca gastrointestinal kanaldaki enterokromafin hücrelerde sentezlenmektedir. Bu hücrelerden kana geçen 5-HT karaciğer tarafından ve bilhassa akciğerde endotel tarafından inaktive edilir. Karaciğer ve akciğerde metabolize edilmekten kurtulan 5-HT'nin çoğu trombositler tarafından alınır ve trombositler agregre oldukları zaman salverilir. Dolayısıyla bu maddenin kaynağının kardiyovasküler sistemde yaygın olarak bulunduğu ve kan damarlarının lümeninde agregre olan trombositler tarafından bol miktarda salverilebileceği anlaşılmaktadır. 5-HT'nin bütün dokuların fonksiyonunu etkileyebileceği açısından, yıllardanberi, bu maddenin salverilmesinin artması ile bazı patolojik durumlar bağdaştırılmaya çalışılmıştır. Bu alanda yapılan çalışmalar, hatta 5-HT'nin aşırı salgılanmasının sözkonusu olduğu

karsinoid sendromda bile, inandırıcı olmaktan uzaktır. Bunun nedeni olarak birkaç faktör ileri sürülmektedir: 1) 5-HT turnover'ının kompleksliği yüzünden, 5-HT'nin plazma düzeyinin saptanması faydalı olmamaktadır. Bilhassa trombositlerin ve endotel hücrelerinin monoamin için doymazlığı sözkonusu olduğundan, örnek alma, aşırı salverilmenin olduğu bölgede yapılmamış ise, yeterli fikir vermemektedir. 2) 5-HT etkilerinin, bilhassa kan damarları üzerine olan etkilerinin karmaşıklığı, vasküler fonksiyonu, 5-HT'nin genel olarak nasıl etkileyeceğini öngörmeyi imkansızlaştırmaktadır. Ayrıca, 5-HT, diğer vazoaaktif nörohümorale maddelerin etkisini de önemli derecede artırabilmektedir. 3) Birçok 5-HT antagonistinin spesifik etkili olmayışı ve bunlardan birçoğunun parsiyel agonistik özelliklerinin olması, endojen 5-HT'nin rolünü tayin etmede problem yaratır, aynı

şekilde etkileriyle alakalı 5-HT reseptörlerinin farmakolojik olarak belirlenmesini önemli ölçüde kompleksleştirir.

5-HT'nin rol oynayabileceği ileri sürülen patolojik durumlardan birisi de hipertansiyon'dur. Hipertansif hastaların büyük bir çoğunluğunda kan basıncındaki anormal yükselmenin sebebi bilinmemektedir. SSS'nin, kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir. Beyinde serotonerjik nöron sistemleri mevcuttur (1) ve spinal kanalın lateral kolonunda sonuçlanan bir serotonerjik inisiyasyon yolu (bulbospinal tractus) aracılığıyla spinal otonomik nöronların aktivitesini düzenlemektedir (2). Fakat, kan basıncı kontrolünde santral serotonerjik nöronların rolü hakkında fikir birliği yoktur. Anesteziye edilmiş hayvanlarda beyin içine 5-HT uygulanması sempatik outflow'da bir azalma ve bunun sonucu kan basıncında düşme yapmaktadır (3). Fakat, anesteziye sıçanlarda 5-HT'nin intraventriküler uygulanması hipertansiyona neden olmaktadır (4). Santral 5-HT düzeylerinin, uyanık sıçanlarda, para-klorofenilalanin (pCPA) tarafından azaltılması sonucu, kan basıncında bir yükselme meydana gelmiştir (5, 6). Fakat tavşanlarda, pCPA veya 5,6-dihidroksitriptamin uygulanması ile santral 5-HT düzeyinde bir azalma oluşturulduğunda, kan basıncında bir düşme meydana gelmektedir (7). Spinal kedilerde, 5-hidroksitriptofanın i.v. olarak uygulanması so-

nucu, santral 5-HT düzeyinin artırılmasının sempatik deşarjı azalttığı (8) bildirildiği gibi, sempatik deşarjda artmaya neden olduğu da bildirilmektedir (9). Böylece, kan basıncı regülasyonunda santral serotonerjik nöronların rolü halâ muhtemeldir. SSS'de 5-HT'nin etkileri ile ilgili araştırmalardaki bu farklı sonuçlar için tür farklılığı neden gösterilebilir denmektedir.

5-HT'nin trombositler tarafından uptake'i aminin nöronal uptake'ini araştırmak için sıklıkla bir model olarak kullanılmaktadır (10, 11). SSS'deki serotonerjik sinaptozomlar ile trombositler arasında benzerlikler vardır; bu iki yapı çeşitli morfolojik özellikler gibi, biyokimyasal özellikleri de paylaşırlar (12). 5-HT'nin dağılımı bakımından nöronlar ve trombositler arasında bir paralellik mevcuttur, bu paralellizm diğer monoaminlerle görülmez. Hipertansif hastaların trombositlerindeki 5-HT içeriği ve uptake'inin kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede azalmış olduğu gösterilmiştir (13). Hipertansif deneklerdeki trombosit modelinden elde edilen bu sonuçlar serotonerjik nöronlara uygulanabilirse, esansiyel hipertansiyonda santral 5-HT düzeyinde bir yetmezlik olduğu ileri sürülebilir denmektedir. Bu görüş, kan basıncı üzerinde santral serotonerjik nöronların inhibe edici bir rolü olduğunu desteklemektedir. Santral 5-HT yetmezliği, serotonerjik mekanizmanın disinhibisyonuna yol açabilir;

bu da hipertansiyonla sonuçlanacaktır.

Diğer taraftan, trombositteki 5-HT turnover'ı nöronal 5-HT'nin hakiki bir göstergesi olmayabilir. Nöronal sistemdeki 5-HT'nin, trombosit modelinde olmayan presinaptik reseptörlerle fonksiyon gördüğü tartışılabilir. Bundan başka, trombositlerdeki monoamin oksidaz B tipidir, halbuki nöronda bu enzim A tipi bulunmaktadır ki, 5-HT A tipi için hakiki bir substrattır. Bundan dolayı, hipertansiyonda, santral nöronlardaki 5-HT turnover'ı hakkında daha direkt delil elde etmek gerekmektedir.

Agrege olan trombositlerden 5-HT salınması, kardiyovasküler sistemin otonomik outflow'unda değişimlere sebep olan kemorefleksi başlatabilir. İnsan ve köpek kalplerinde aorta ve pulmoner arterin başlangıçları arasındaki bölgede kemoreseptör doku kitlesi mevcuttur. Bu bölge kanını sol koroner arterin Proksimal kısmından almaktadır. Köpekte bu bölgenin 5-HT tarafından stimüle edilen kuvvetli bir hipertansif refleksin başlama bölgesi olduğu bildirilmektedir. Deneyde kullanılan 5-HT konsantrasyonları koroner trombozun erken döneminde ve daha sonra mevcut olabilecek 5-HT konsantrasyonları ile uygun aralıktadır. Bradikinin, histamin ve çeşitli prostaglandinler de trombositler tarafından taşınır ve salınırlar. Asetilkolin ve noradrenalin de dahil bu maddelerin hiçbiri kardiyojenik hi-

pertansif kemorefleksi meydana getirmekte etkili olmamışlardır. Lobelin ve nikotin gibi memeli doluşımında doğal olarak bulunmayan çeşitli alkaloidler refleks hipertansiyon oluşturmaktadırlar, fakat içlerinde bu bakımdan en güçlüsü 5-HT'dir. Siproheptadin kardiyak kemoreseptörde refleksin başlama bölgesinde 5-HT etkisini ortadan kaldırmaktadır (14). Kemoreseptör doku ve onun sol koroner arterden kanlanması durumu insan ve köpek kalplerinde aynı olmakla beraber, insanda kardiyojenik hipertansif kemorefleksin mevcut olduğuna dair direkt delil yoktur (15).

Esansiyel hipertansiyonlu birçok kişide ve arteryel kan basıncında uzun süreli artışlar olan hayvanlarda kardiyak output normaldir; kan basıncı, periferik rezistans damarlarının anormal derecede daralmasına bağlı olarak artmıştır. Periferik vasküler rezistansın artmasından tek bir faktör sorumlu tutulmamaktadır.

5-HT hayvanlarda i.v. veya i.a. olarak injekte edildiğinde bazı damar yataklarında vazokonstriksiyon, diğerlerinde vazodilatasyon oluşturmaktadır. Çalışılan kan damarına, hayvan türüne, çalışmanın yapıldığı deney şartlarına ve kullanılan 5-HT konsantrasyonuna bağlı olarak, monoamin vasküler düz kas hücrelerinde ya kasılmaya, ya da gevşemeye sebep olabilir; kasılma gevşemeyi maskeleyebilir (16-19). 5-HT'nin oluşturduğu kasılmalar şunlara bağlı olabilir: a) düz

kas üzerindeki 5-HT₂ reseptörlerinin aktivasyonu; b) noradrenalin (NA) ve anjiotensin II (AII) gibi diğer vazokonstriktör nörohumoral mediyatörlerin oluşturduğu kasıcı cevapların artırılması, 5-HT'nin bu etkisinin de 5-HT₂ reseptörlerinin aracılığı ile olduğuna dair delil vardır; c) vasküler düz kastaki α -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu; ve d) adrenerjik sinir uçlarından diğer endojen vazokonstriktörlerin, başlıca NA'nın açığa çıkarılması. 5-HT'nin indirekt sempatomimetik etkisi ancak monoamin'in yüksek konsantrasyonları kullanıldığı zaman görülmektedir (20). 5-HT'nin gevşetici etkileri de şunlara bağlı olabilir: a) vasküler düz kas aktivitesinin endotele bağımlı inhibisyonu, ki muhtemelen bu etki endoteldeki 5-HT₁ reseptörleri üzerinden olan bir etkidir; b) kavşak öncesi 5-HT₁ reseptörlerinin aktivasyonu, ki bu da NA salıverilmesinde bir azalma ile sonuçlanmaktadır; c) peptiderjik sinirlerden inhibe edici transmitterlerin salıverilmesi; d) vasküler düz kas üzerine direkt inhibe edici etkiler (β -adrenerjik reseptör aktivasyonu, prostasiklin sentezinin stimülasyonu gibi).

Hipertansif bir olguda serotonerjik mekanizmaların öneminin gösterilmesi, 5-HT'nin vasküler etkilerinin çok fazla değişken olması, ayrıca kronik hipertansiyonlu hastalarda 5-HT plazma düzeylerinin yükseldiğine dair delilin olmaması ve birçok 5-HT antagonisinin insanlarda antihipertansif et-

kilerinin gösterilememesi sonucu mümkün olmamıştır.

Hipertansiyonun başlangıcında 5-HT'nin esas rolü, diğer vazokonstriktör nörohumoral mediyatörlerin oluşturduğu cevabı artırmak şeklinde olabilir(18). Erişkin hipertansif hayvanlarda, damar duvarı 5-HT'nin konstriktör etkisine çok duyarlıdır. Hipertansif hayvanlarda 5-HT'nin oluşturduğu vazokonstriktör etkinin artma derecesi, AII'nin ve NA'nın oluşturduğu vazokonstriktör etkinin artma derecesine göre çok daha belirgindir. Bu hayvanlarda 5-HT'nin yüksek dozlarda oluşturduğu vazokonstriksiyona karşı gelişen taşıflaksi önemli derecede azalmıştır. A II'ye karşı gelişen taşıflakside bu azalma gözlenmemiştir (21). Böylece, hem monoamin'e duyarlılığın artmasına ve hem de etkisinin uzamasına bağlı olarak vasküler cevap verirlikteki artma hipertansif kan damarı duvarının önemli bir özelliğidir. 5-HT'ye cevap verirlikteki artma ve taşıflaksideki gecikme, normotensif hayvanlarda yaşlanmaya bağlı olarak ilerleyici bir şekilde de oluşmaktadır. Bundan dolayı, hipertansiyonda gözlenen 5-HT duyarlılığındaki değişiklikler, muhtemelen artmış bulunan gerilme basıncına kronik olarak maruz kalan kan damarı duvarının erken yaşlanmasını yansıtmaktadır(22).

5-HT'nin hipertansiyonda rolü olabilecek vazodilatör etkisi, monoamin'in endoteldeki ve kavşak öncesi etkileriyle ilişkilidir (23,24). 5-HT'nin kavşak öncesi etkileri

spontan hipertansif hayvanlarda azalmıştır.

Hipertansif hastaların trombositleri agregasyon yapan çeşitli maddelere karşı daha fazla cevap verirlğe sahiptir. Bu maddeler arasında 5-HT de vardır. Salıverildiği zaman monoamin, agregate olan trombositler üzerinde, normotensif deneklerde yaptığından daha fazla agregasyon oluşturuvcu etki yapmaktadır (25). Trombositlerin ömür süresi ve dolaşımdaki β -tromboglobulin düzeyleri gibi parametrelere dayanarak hipertansiyonlu kişilerde trombositlerin turnover'ının hızlanmış olduğu bildirilmektedir(22).

5-HT'nin endotel hücreleri tarafından uptake ve/veya metabolizması hipertansif hayvanlarda anormal derecede düşüktür (26). Hipertansif hastalarda trombositler tarafından yapılan 5-HT uptake'i azalmıştır, bu da trombositlerin 5-HT içeriğinin daha düşük olması ile sonuçlanır (13, 22).

Eğer 5-HT, kan damarları üzerindeki etkileri ile kronik hipertansiyondaki periferik rezistansın artmasına katkıda bulunuyorsa, serotoninjik antagonistlerin hipertansif hastalarda kan basıncını düşürmeleri gerekir. Bu husus 5-HT₂ reseptör antagonisti ketanserin için geçerlidir (27). Fakat, ketanserin diğer reseptörler ile de, bilhassa α -adrenerjik reseptörlerle de etkileşmektedir. Bu nedenle, ketanserin'in antihipertansif etkisinin 5-HT'nin periferik etkilerinin hipertansiyonda rolü olduğunun delili ola-

rak gösterilmesinden önce, bazı soruların cevaplandırılması gerekir.

Ketanserin akut veya kronik olarak verildiğinde hipertansif hastalarda kan basıncını düşürmektedir (28). Yaşlı hastalarda bilhassa etkili olabilmektedir. Bu da, hipertansiyonda 5-HT'ye vasküler düz kasın veya trombositlerin cevap verirliliğinin artmasının, artan bir basınca karşı kronik olarak maruz kalan yapıların prematüre olarak yaşlanmış olacağı hipotezine uyacaktır.

5-HT'nin insandaki hem damarlar, hem de trombositler üzerindeki etkileri akut ve kronik ketanserin tedavisi ile önlenmektedir.

Ketanserin'in i.v. olarak uygulanması, α_1 -adrenerjik agonistlerin pressör doz-cevap eğrilerini sağa kaydırmamaktadır (28-30). Ketanserin infüze edilirse veya kronik olarak oral yoldan uygulanırsa metoksamın'ın ve fenilefrin'in pressör doz-cevap eğrilerinin kaymasına neden olur. Fakat, selektif α_1 -adrenerjik reseptör blokörü olan prazosin'den farklı bir şekilde, eğrileri paralel olarak kaydırmaz, maksimumlarının da azalmasına, neden olur (31, 32). Bununla beraber, ketanserin 5-HT₂ reseptörlerini antagone etmek için gerekli konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlarda, α_1 -adrenerjik reseptörler için kompetitif bir antagonisttir. Ketanserin'in α_1 -adrenerjik agonistlerin oluşturduğu cevabı inhibe edici etkisi, kan basıncındaki bir azalmayı takiben duvar/lümen ora-

nının değişmesine bağlı olarak vasküler cevap verirlilikte nonspesifik bir azalma ile açıklanabilir(33).

Ketanserin'in antihipertansif etkisi bakımından, α_1 -adrenerjik reseptörleri bloke edici özelliklerinin önemi, insanda ve hipertansif hayvanlarda değişir. Hipertansif hayvanlarda, kan basıncında ketanserin'in neden olduğu akut azalmalar aşık bir şekilde başlıca α_1 -adrenerjik blokaja bağlıdır. Bununla beraber, ketanserin'in sıçanlara kronik olarak verilmesi sonucunda α -adrenerjik blokaj ilerleyici bir şekilde ortadan kalkabilmektedir, ve bu tolerans ilacın etkisinde serotonerjik bir komponenti açıkliyabilir. Halbuki hipertansif hastalarda, α_1 -adrenerjik blokajın, ketanserin'in akut antihipertansif etkisinde katkısı yok gibi gözükmektedir (34). Böylece, ketanserin'in ve hatta diğer serotonerjik antagonistlerin hipertansif sıçanlardaki etkisinde serotonerjik komponentin önemi tartışmalıdır.

Ketanserin, α -adrenerjik reseptör blokörlerinin etkisiz kaldığı otonomik disfonksiyonlu hastalarda kan basıncını düşürmektedir (29). Bu bulgudan, ketanserin'in, insanda α_1 -adrenerjik reseptörlerin rolü olmaksızın, kan basıncını düşürebildiği sonucu çıkmaktadır.

Neden ketanserin üzerinde durulmaktadır sorusuna řu yanıtlar verilebilir (22,34): a) Ketanserin, daha seçici bir 5-HT₂ antagonistidir. Bunun sonucu olarak, 5-HT'nin vazokonstriktör etkilerini inhibe

eder ve aynı anda vazodilatör etkilerini açığa çıkarır ve bu arada agregasyona uğrayan trombositlerden salıverilen diğer maddelerin de (adenin nukleotidleri, trombosit aktive edici faktör gibi) vazodilatör etkilerini açığa çıkarır; b) ketanserin'in agonistik özellikleri yoktur. Birçok serotonerjik antagonist, bilhassa metizerjid parsiyel agonistik özelliklere sahiptir. Hipertansiyonda, damar düz kası yalnız 5-HT'ye değil, fakat aynı zamanda metizerjid'e de daha duyarlı olmaktadır. Böylece, hipertansif kan damarı duvarının metizerjid'in agonistik özelliklerine hiperreaktivitesi, endojen 5-HT'nin vazokonstriktör etkisinin önlenmesine bağlı hipotansiyonla etkileşebilir; c) ketanserin'in antihipertansif etkisi, damar düz kasında ve trombositlerdeki 5-HT₂ ve/veya α_1 -adrenerjik reseptörlerin inhibisyonundan başka etkileri ile de açıklanır. Ketanserin'in olası diğer etkileri aldosteron oluşumu ve salıverilmesi ile etkileşmesi, SSS'ni deprese edici etkileri ve eritrositlerin deformabilitesini değiştirici etkileridir.

(G. T. 14.1986)

KAYNAKLAR

1. Korner, P.I., «Integrative neural cardiovascular control», **Physiol. Rev.**, 51, 312-367, 1971.
2. Neumayr, R.J., Hare, B.D., Franz, D.N., «Evidence for bulbospinal control of sympathetic preganglionic neurons by

- monoaminergic pathways», *Life Sci.*, 14, 793-804, 1976.
3. Baum, T., Shropshire, A.T., «Inhibition of efferent sympathetic nerve activity by 5-hydroxytryptophan and centrally administered 5-hydroxytryptamine», *Neuropharmacol.*, 14, 227-233, 1975.
 4. Krstic, M.K., Djurkovic, D., «Hypertension mediated by the activation of the rat brain 5-hydroxytryptamine receptor sites», *Experientia*, 32, 1187-1189, 1976.
 5. Ito, A., Schanberg, S.M., «Central nervous system mechanisms responsible for blood pressure elevation induced by pchlorophenylalanine», *J. Pharm. Exp. Ther.*, 181, 65-74, 1972.
 6. de Jong, W., Nijkamp, F.P., Bohus, B., «Role of noradrenaline and serotonin in the central control of blood pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats», *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 213, 272-284, 1975.
 7. Wing, L.M.H., Chalmers, J.P., «Participation of central serotonergic neurons in the control of the circulation of the unanesthetized rabbit. A study using 5,6-dihydroxytryptamine in experimental neurogenic and renal hypertension», *Circulation Res.*, 35, 504-513, 1974.
 8. Hare, B.D., Neumayr, R.J., Franz, D.N., «Opposite effects of L-dopa and 5-HTP on spinal sympathetic reflexes», *Nature*, 239, 336-337, 1972.
 9. Haeusler, G., «Neuronal mechanisms influencing transmission in the baroreceptor reflex arc», *Prog. Brain Res.*, 47, 95-109, 1977.
 10. Boullin, D.J., O'Brien, R.A., «Abnormalities of 5-hydroxytryptamine uptake and binding by blood platelets from children with Down's syndrome», *J. Physiol.*, 212, 287-297, 1971.
 11. Tuomisto, J., Tukiainen, E., «Decreased uptake of 5-hydroxytryptamine in blood platelets from depressed patients», *Nature* 262, 596-598, 1976.
 12. Sneddon, J.M., «Blood platelets as a model for monoamine-containing neurones», *Prog. Neurobiol.* 1, 151-198, 1973.
 13. Bhargava, K.P., Raina, N., Misra, N., Shanker, K., Vrat, S., «Uptake of serotonin by human platelets and its relevance to CNS involvement in hypertension. *Life Sci.*, 25, 195-200, 1979.
 14. Hageman, G.R., Urthaler, F., James, J.N., «Cyproheptadine blockade of a cardiogenic hypertensive chemoreflex», *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 154, 578-581, 1977.

15. James, T.N., Hageman, G.R., Urthaler, F., «Anatomic and physiologic considerations of a cardiogenic hypertensive chemoreflex», *Am. J. Cardiol.*, 44, 852-859, 1979.
16. Vanhoutte, P.M., «5-hydroxytryptamine and vascular disease», *Fed. Proc.*, 42, 233-237, 1983.
17. Vanhoutte, P.M., «Introductory remarks : Why 5-hydroxytryptamine?», *Fed. Proc.*, 42, 211-212, 1983.
18. Van Neuten, J.M., «5-hydroxytryptamine and precapillary vessels», *Fed. Proc.* 42, 223-227, 1983.
19. Vanhoutte, P.M. Cohen, R.A., Van Neuten, J.M., «Serotonin and arterial vessels», *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6, S421-428, 1984.
20. Humphrey, P.P.A., «The effects of α -adrenoceptor antagonists on contractile responses to 5-hydroxytryptamine in dog saphenous vein», *Br. J. Pharmacol.*, 63, 671-675, 1978.
21. Vanhoutte, P.M., «5-hydroxytryptamine, vasospasm and hypertension», DeClerck, F., Vanhoutte, P.M., eds. **5-Hydroxytryptamine in Peripheral Reactions**. New York: Raven Press, 163-74, 1982.
22. Vanhoutte, P.M., «Does 5-hydroxytryptamine play a role in hypertension?», *Tr. Pharmacol. Sci.*, 3, 370-3, 1982.
23. Vanhoutte, P.M., Cohen, R.A., «The elusory role of serotonin in vascular function and disease», *Biochem. Pharmacol.*, 32, 3671-4, 1983.
24. Vanhoutte, P.M., Verbeuren, T.J., Webb, R.C., «Local modulation of the adrenergic neuroeffector interaction in the blood vessel wall», *Physiol. Rev.*, 61, 151-247, 1981.
25. DeClerck, F., David, J.L., Janssen, P.A.J., «Serotonergic amplification mechanisms in blood platelets», De Clerck F., Vanhoutte, P.M., eds. **5-Hydroxytryptamine in Peripheral Reactions**. New York: Raven Press, 83-94, 1982.
26. Roth, R.A., Wallace, K.P., «Disposition of biogenic amines and angiotensin I by lungs of spontaneously hypertensive rats», *Am. J. Physiol.*, 239, H736-41, 1980.
27. Vanhoutte, P.M., Van Neuten, J.M., Symoens, J., Janssen, P.A. J., «Antihypertensive properties of ketanserin (R 41 468)», *Fed. Proc.*, 42, 182-5, 1983.
28. Wenting, G.J., Man In't Veld, A.J., Woittiez, A.J., Boomsma, F., Schalekamp, M.A.D.H., «Haemodynamic effects of ketanserin, a selective 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor antagonist, in essential hypertension», *Clin. Sci.*, 63 (Suppl. 8), 435s-8s, 1982.

29. Wenting, G.J., Woittiez, A.J., Man In't Veld, A.J., Schalekamp, M.A.D.H., «5-HT, alpha-adrenoceptors, and blood pressure: effects of ketanserin in essential hypertension and autonomic insufficiency», **Hypertension**, 6, 100-9, 1984.
30. Ball, S.G., Zabudowski, J.R., Robertson, J.I.S., «Mechanism of antihypertensive action of ketanserin in man», **Br. Med. J.**, 287, 1065, 1983.
31. Singleton, W., Saxton, C.A.P. D., Hernandez, J., Prichard, B.N.C., «Postjunctional selectivity of α -blockade with prazosin, trimazosin, and UK-33.274 in man», **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, 4, S145-51, 1982.
32. Fagard, R., Fiocchi, R., Lijnen, P., Staessen, J., Moerman, E., de Schaepdryver, A., Amery, A., «Hemodynamic and humoral responses to chronic ketanserin treatment in essential hypertension», **Br. Heart J.**, 51, 149-56, 1984.
33. Folkow, B., «Physiological aspects of primary hypertension», **Physiol. Rev.**, 62, 347 - 504, 1982.
34. Vanhoutte, P.M., «Peripheral serotonergic receptors», Vanhoutte P.M., ed. **Serotonin and the Cardiovascular System**. New York: Raven Press, 123-33, 1985.