

¹¹ Eimers JM, Velde ER te, Gerritse R, Kooy RJ van, Kremer J, Habema JD. The validity of the postcoital test for estimating the probability of conceiving. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:65-70.

¹² Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJNC. When is the post-coital test normal? A critical appraisal. *Hum Reprod* 1995;10:1711-4.

¹³ Hamilton CJCM, Evers JLH, Haan J de. Ultrasound increases the prognostic value of the postcoital test. *Gynecol Obstet Invest* 1986;21:80-8.

Aanvaard op 23 augustus 1995

Capita selecta

Serotonine en hart- en vaatziekten

R.S.RENEMAN EN G.J.WENTING

Hoewel serotonine of 5-hydroxytryptamine (5HT) al in 1948 door Rapport, Green en Page ontdekt werd,¹ heeft het tot de jaren tachtig geduurd alvorens men kon aantonen dat dit monoamine een rol speelt bij acute en chronische aandoeningen van het cardiovasculaire systeem. Hierbij maakte men gebruik van de synthese van selectieve agonisten en antagonistische receptoren, waardoor het effect van deze stoffen bij cardiovasculaire aandoeningen onderzocht kon worden en daarmee de rol van serotonine bij deze aandoeningen. In dit artikel geven wij een overzicht van de (patho)fysiologie van serotonine en de cardiovasculaire aandoeningen waarbij dit monoamine naar alle waarschijnlijkheid een rol speelt. Hoewel serotonine de neurotransmitter is in bepaalde centrale en perifere neuronen en via cerebrale serotonerge neuronen een rol speelt bij de centrale regulatie van de sympathicusactiviteit en dus van de arteriële bloeddruk, zullen wij ons bij de beschrijving van de fysiologische en de pathofysiologische aspecten beperken tot de perifere effecten van serotonine.

FYSIOLOGIE EN PATHOFYSIOLOGIE VAN SEROTONINE
Algemene aspecten. Serotonine wordt langs enzymatische weg gevormd uit tryptofaan, voornamelijk in de enterochroomaffiene cellen van het maag-darmkanaal. Serotonine wordt ook geproduceerd in perifere en centrale zenuwcellen, mestcellen en nierweefsel. Serotonine dat wordt geproduceerd in de intestinale enterochroomaffiene cellen, wordt afgegeven aan het bloed en enzymatisch afgebroken in de lever. De geringe hoeveelheid serotonine die de lever passeert, wordt opgenomen door de endotheelcellen in de long en daar geïnactiveerd door mono-amino-oxidase en catechol-O-methyltransferase. Verder wordt serotonine opgenomen in bloedplaatjes en opgeslagen in hun dichte granula. Op deze wijze wordt het monoamine door het lichaam getransporteerd.

Dit effectieve systeem van opname, afbraak en opslag maakt dat er maar weinig serotonine vrij in het plasma

Zie ook de artikelen op bl. 2073 en 2084.

circuleert, niet alleen onder normale omstandigheden,² maar ook in situaties waarin bloedplaatjes geactiveerd zijn, zoals tijdens het gebruik van de hart-longmachine bij hartchirurgie.³ Bij aggregatie van bloedplaatjes wordt plaatselijk echter veel serotonine vrijgemaakt, dat lokaal actief is.⁴ Daarbij komt dat lage concentraties van het monoamine, die zelf geen of slechts geringe effecten induceren, het effect van andere substanties duidelijk versterken. Dit geldt zowel bij vaatvernauwing door lage doseringen van mediators als epinefrine, norepinefrine, angiotensine II en prostaglandine F_{2α}, als bij plaatjesaggregatie door lage concentraties adenosinedifosfaat, collageen, catecholaminen of tromboxaan A₂.⁵⁻⁷ Ook dient men niet uit het oog te verliezen dat onder pathologische omstandigheden, zoals bij atherosclerose en multipel orgaanfalen, de opname, opslag en afbraak van serotonine afgenomen kunnen zijn en de vaatwand gevoeliger kan zijn geworden voor de vasoconstrictieve werking van het monoamine.

Serotoninereceptoren. De serotoninereceptoren kunnen in 3 hoofdgroepen onderverdeeld worden, namelijk 5HT₁-, 5HT₂- en 5HT₃-serotonerge receptoren.⁸ De meeste serotonerge receptoren kan men weer onderverdelen in subtypen. Uit cardiovasculair oogpunt zijn de twee eerste hoofdgroepen het belangrijkste (tabel). De 5HT₁-serotonerge receptoren zijn onder meer aanwezig op endotheelcellen die de vaatwand bekleden en naar alle waarschijnlijkheid op gladde spiercellen in kleinere arteriolen; 5HT₂-serotonerge receptoren zijn aanwezig op gladde spiercellen van arteriën, grotere arteriolen en venen, op endotheelcellen van capillairen en op bloedplaatjes.

Serotonine en grote vaten. In vitro veroorzaken lage doseringen van exogeen en uit bloedplaatjes verkregen serotonine in het algemeen constrictie van arteriën (zie de tabel); ook versterkt serotonine in vitro een dergelijke reactie van op zich niet actieve concentraties van andere vasoconstrictieve substanties, zoals catecholaminen, angiotensine II en tromboxaan A₂.⁹ Het vasoconstrictieve effect van serotonine wordt gemedieerd via 5HT₂-serotonerge receptoren, omdat het geblokkeerd

Rijksuniversiteit Limburg, Cardiovascular Research Institute Maastricht, afd. Fysiologie, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.
Prof.dr.R.S.Reneman, fysioloog.
Ignatius Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Breda.
Dr.G.J.Wenting, internist.
Correspondentie-adres: prof.dr.R.S.Reneman.

Cardiovasculaire effecten van serotonine (5-hydroxytryptamine (5HT)) en blokkade van 5HT₂-serotonerge receptoren

cardiovasculaire effecten

<i>serotonine</i>	
5HT ₁ -receptor (in endotheelcellen van arteriën en arteriolen (< 40 µm in diameter); gladde spiercellen van arteriolen; bloedplaatjes)	vasodilatatie* opname serotonine door bloedplaatjes
5HT ₂ -receptor (in gladde spiercellen van arteriën, arteriolen (> 50 µm in diameter) en venen; endotheelcellen van capillaire vaten; bloedplaatjes)	constrictie arteriën (vooral bij beschadiging endotheelcellen), grottere arteriolen,* en venen verhoogde permeabiliteit voor water en macromoleculen aggregatie van bloedplaatjes (voornamelijk potentiërend effect)
5HT ₂ -blokkade	vasodilatatie, arterieel en veneus bloeddrukverlaging:† bij postoperatieve systemische en pulmonale hypertensie, bij essentiële hypertensie bij preëclampsie remt door serotonine geïnduceerde lekkage van water en macromoleculen,‡ en remt bloedplaatjesaggregatie‡ opname serotonine door bloedplaatjes blijft behouden

*Bij arteriën en grote arteriolen domineert constrictie over dilatatie.
†Voor een adequaat bloeddrukverlagend effect is combinatie van 5HT₂-serotonerge en α₁-adrenerge receptorblokkade een vereiste.
‡Farmacologische bevinding.

kan worden door ketanserine, een selectieve antagonist van 5HT₂-serotonerge-receptoren.¹⁰ Wanneer het constrictieve effect van serotonine geblokkeerd wordt, dilateert een arterie na stimulatie met serotonine. Dit dilaterende effect wordt veroorzaakt door in endotheelcellen geproduceerde vaatverwijdende substanties, zoals 'endothelium-derived relaxing factor' (EDRF). Het is gebleken dat EDRF een stikstofoxide is dat gevormd wordt uit L-arginine. Dit endotheel-afhankelijke vaatverwijdende effect wordt gemedieerd via 5HT₁-serotonerge receptoren en zwakt in vivo het constrictieve effect van serotonine af.¹¹ Het zal daarom duidelijk zijn dat de door serotonine geïnduceerde vasoconstrictie vooral zal optreden, wanneer de tegenregulerende mechanismen van vaatverwijding via normale endotheelcellen achterwege blijven.¹² De versterkte vaatvernauwing bij endotheliale disfunctie is aangetoond bij geïsoleerde arteriesegmenten van dieren met atherosclerose als gevolg van een dieet^{13 14} en bij vroege vaatveranderingen, zoals deze ontstaan bij ratten met spontane hypertensie;¹⁵ ook is ze vastgesteld na endotheelregeneratie in mechanisch beschadigde coronaire arteriën.¹⁶ Ook bij patiënten met atherosclerotisch veranderde coronaire arteriën induceert intracoronair toegediende serotonine vasoconstrictie; dit in tegenstelling tot de vaatverwijding die is waargenomen bij normale coronaire arteriën.^{17 18} Alleen zeer hoge doseringen serotonine (10⁻⁴ mol) kunnen in normale

coronaire arteriën vasoconstrictie induceren. De vasoconstrictie bij patiënten met coronaire aandoeningen is het duidelijkst in kleine, distale vaten en collaterale vaten.¹⁸ Dit laatste is in overeenstemming met de experimentele bevinding dat collaterale vaten erg gevoelig zijn voor de vaatvernauwende eigenschappen van serotonine.^{19 20}

Ook bij het ontstaan van preëclampsie speelt endotheeldysfunctie een belangrijke rol. Hierdoor ontstaat uitgebreide plaatjesaggregatie, met als gevolg trombocytopenie. Uit de trombocyten komen grote hoeveelheden serotonine en tromboxaan A₂ vrij, die vasoconstrictie veroorzaken en daardoor de bloeddruk doen stijgen. De vasoconstrictie wordt via 5HT₂-serotonerge receptoren gemedieerd. Ketanserine verlaagt bij vrouwen met preëclampsie de bloeddruk effectief. Bovendien heeft men tijdens de behandeling van preëclamptische vrouwen met ketanserine een herstel van trombocytopenie waargenomen.^{21 22}

Serotonine en microcirculatie. Serotonine induceert niet alleen veranderingen in grotere vaten, maar ook in microvaten. In grotere arteriolen (> 50 µm in diameter) veroorzaakt serotonine vasoconstrictie en in kleinere arteriolen (< 40 µm in diameter) vaatverwijding.²³ De arteriolaire constrictie wordt gemedieerd via 5HT₂-serotonerge receptoren en de arteriolaire dilatatie via 5HT₁-serotonerge receptoren.^{24 25} Bij deze vaatvernauwende en -verwijdende effecten van serotonine spelen 5HT₃-serotonerge receptoren waarschijnlijk geen rol. Het is onwaarschijnlijk dat de arteriolaire dilatatie, zoals geïnduceerd door serotonine, een niet-specifiek effect is van dit monamine, omdat het niet geblokkeerd kan worden met histamineblokkers, α- en β-adrenerge receptorblokkers,²⁴ of prostaglandinesyntheseremmers.²⁶ In tegenstelling tot de bevindingen bij grotere arteriën, speelt EDRF waarschijnlijk geen rol bij de door serotonine geïnduceerde arteriolaire dilatatie.²⁶ Het is niet bekend of op arteriolair niveau lage doseringen van serotonine, evenals in grote arteriën, het effect van andere vasoactieve substanties versterkt.

In verschillende weefsels verhoogt serotonine de microvasculaire doorlaatbaarheid van groot-moleculaire substanties, zoals eiwitten. Deze lekkage vindt voornamelijk plaats in postcapillaire venulen via het opengaan van de spleten tussen de endotheelcellen, waarschijnlijk ten gevolge van contractie van deze cellen. Bij de vasculaire lekkage speelt de 5HT₂-serotonerge receptor een rol, maar β₂-adrenerge receptoren zijn eveneens betrokken bij dit proces.²⁷⁻²⁹ Ook de door serotonine geïnduceerde toename van de permeabiliteit van capillairen voor ionen wordt gemedieerd via 5HT₂-serotonerge receptoren.³⁰ Het voorkomen van lekkage van vloeistof en macromoleculen naar de interstitiële ruimte – en daardoor van weefseldrukverhoging – is klinisch belangrijk, omdat bij relatief lage perfusiedrukken, zoals bij claudicatio intermittens, een verandering in weefseldruk van enkele millimeters kwik bepaalt of de capillaire vaten in een skeletspier doorbloed worden of niet.³¹

Serotonine en bloedplaatjes. Hoewel serotonine op zich een zwakke bloedplaatjesactivator is, versterkt het monoamine op duidelijke wijze de reactie van bloed-

plaatjes op lage concentraties van agonisten.^{6,7} Dit versterkend effect van serotonine vindt plaats bij lage concentraties van het monoamine, zoals deze vrij kunnen komen uit geactiveerde bloedplaatjes nadat ze in contact zijn gekomen met een beschadigde arteriewand.³² De aggregatie-versterkende werking van serotonine wordt gemedieerd via 5HT₂-serotonerge receptoren.⁷ De opname van serotonine door bloedplaatjes wordt echter niet via 5HT₂-serotonerge receptoren teweeggebracht, zodat blokkade van deze receptoren de serotonineopname niet belemmert. Dit proces komt waarschijnlijk tot stand via de 5HT₁-receptor.

Samenvattend kan men stellen dat blokkade van 5HT₂-serotonerge receptoren de door serotonine teweeggebrachte constrictie van arteriën, grotere arteriolen en venen, de lekkage van eiwitten uit de bloedbaan en de versterking van bloedplaatjesaggregatie zou kunnen voorkomen, terwijl het de door serotonine geïnduceerde verwijding van kleinere arteriolen intact laat. Gezien deze farmacologische effecten zou blokkade van deze receptoren een nuttig effect kunnen hebben bij patiënten met hypertensie, een verhoogde kans op arteriële trombose, arteriële aandoeningen of doorbloedingsstoornissen waarbij vaatspasme een rol speelt. Teneinde na te gaan of dit inderdaad het geval is, vatten wij hierna de klinische bevindingen met selectieve blokkade van 5HT₂-serotonerge receptoren kort samen.

KLINISCHE BEVINDINGEN

Algemeen. De meeste onderzoeken die wij bespreken, zijn uitgevoerd met ketanserine, omdat met deze selectieve antagonist van 5HT₂-serotonerge-receptoren de meeste klinische ervaring is opgedaan. Naast 5HT₂-serotonerge-receptorblokkerende eigenschappen heeft ketanserine ook een, zij het geringere, α_1 -adrenerge-receptorblokkerende werking. Deze gecombineerde blokkerende werking is belangrijk, omdat serotonine en catecholaminen elkaars werking versterken voor wat betreft hun effect op vaattonus en arteriële bloeddruk en bij bloedplaatjesaggregatie.^{3,7}

Hypertensie. Bij de behandeling van postoperatieve systemische en pulmonale hypertensie is blokkade van 5HT₂-serotonerge receptoren met behulp van ketanserine zeer effectief.^{33,34} Voor verlaging van de systemische bloeddruk is de gecombineerde 5HT₂-serotonerge- en α_1 -adrenerge-receptorblokkade echter een vereiste, omdat onder deze omstandigheden blokkade van 5HT₂-serotonerge receptoren alleen geen bloeddrukdaling teweegbrengt.^{3,35} Het is interessant te weten dat ketanserine, in tegenstelling tot andere antihypertensiva die postoperatief gebruikt worden, de shuntfractie in de long niet vergroot en bij ernstige pulmonale hypertensie zelfs verkleint. Dit laatste werd niet alleen waargenomen na klepchirurgie,³⁵ maar ook tijdens acute respiratoire insufficiëntie.³⁶ Verbetering van de shuntfractie bij behandeling met ketanserine kan waarschijnlijk verklaard worden door het tegengaan van de bronchoconstrictie die bij patiënten met ernstige pulmonale hypertensie vaak voorkomt. Deze gedachte wordt ondersteund door de bevinding dat ketanserine bronchodilatatie veroor-

zaakt bij patiënten met chronische obstructie van de luchtwegen.³⁷ De afname in shuntfractie heeft naar alle waarschijnlijkheid functionele betekenis, omdat deze gepaard gaat met een toename van de arteriële zuurstofspanning.³⁶

Ook bij de behandeling van essentiële hypertensie is ketanserine werkzaam. Het verlaagt de bloeddruk via dilatatie van zowel arteriën en grote arteriolen als van venen, zonder de hartfrequentie noemenswaardig te verhogen. Een invloed op de baroreflex is niet waargenomen.³⁸ De sterkte van de bloeddrukverlaging is vergelijkbaar met die van andere antihypertensiva.^{39,40} Interessant is de bevinding dat het aantal patiënten bij wie er een effect bestaat, toeneemt met de leeftijd.⁴¹ Dit zou verklaard kunnen worden met een afnemende werkzaamheid van het vaatwandendotheel bij oudere patiënten, waardoor vasoconstrictie door serotonine op de voorgrond treedt.

Uit diverse onderzoeken is gebleken dat niet alleen bij patiënten met uitgesproken essentiële hypertensie,^{42,43} maar ook bij patiënten met 'borderline'-hypertensie de distensibiliteit en de compliantie van de arteriewand – beide een maat voor de elasticiteit van het vat – afnemen.⁴⁴⁻⁴⁶ Verlies van elasticiteit van de arteriewand leidt tot stijging van de systolische bloeddruk, een bewezen risico voor cardiovasculaire complicaties op langere termijn.⁴⁷ Het is daarom van belang dat antihypertensiva niet alleen op adequate wijze de arteriële bloeddruk verlagen, maar ook de elasticiteit van de vaatwand verbeteren; 5HT₂-serotonerge-receptorblokkerende substanties als ketanserine verbeteren, net als een aantal andere antihypertensiva, de arteriële compliantie.^{48,49} De bevinding dat de elasticiteit van de arteriewand ook afgenomen is bij patiënten met borderline-hypertensie en de duidelijke aanwijzing dat arteriën sneller verouderen bij deze patiënten dan bij normotensieve personen⁴⁶ doet de vraag rijzen of de gedachte deze patiënten niet te behandelen wel juist is. Die vraag geldt te meer, omdat onlangs is gebleken dat geïsoleerde systolische borderline-hypertensie een grotere kans op gefixeerde hypertensie en cardiovasculaire complicaties geeft.⁵⁰

Plaatjesaggregatie en trombose. Uit de versterkende werking van serotonine, wat betreft de aggregatie van bloedplaatjes geïnduceerd door andere agonisten, zou men kunnen afleiden dat 5HT₂-serotonerge-receptorblokkers de vorming van arteriële trombi tegen zouden moeten gaan. Bij honden bleek men het opnieuw ontstaan van trombotische occlusie van coronaire arteriën na succesvolle trombolyse te kunnen voorkomen door ketanserine toe te voegen aan een ineffektieve behandeling met een tromboxaan A₂-receptorantagonist en heparine.⁵¹ Bij patiënten met kritische coronaire stenose bleek behandeling met ketanserine het optreden van trombi praktisch te voorkomen,⁵² waardoor er bij deze patiënten statistisch significant minder myocardinfarcten optreden dan bij met acetylsalicylzuur behandelde patiënten. Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen kunnen lage concentraties van serotonine plaatjesaggregatie induceren. Chronische behandeling met ketanserine remt deze door serotonine geïnduceer-

de plaatjesaggregatie bij de helft van de patiënten.⁵³ Remming van trombocytenuitstrooming zou ook het tegengaan van trombocytopenie bij septische shock en preëclampsie door ketanserine kunnen verklaren.^{21, 22} Zowel bij septische shock als bij preëclampsie bestaat er namelijk een beschadigd of niet goed functionerend vaatwandendotheel, waardoor massale trombocytopenie kan optreden. Hiertegenover staat dat ketanserine restenoserend van coronaire vaten na geslaagde percutane transluminale coronaire angioplastiek of Dotter-behandeling niet kan voorkomen.⁵⁴

Vasculaire protectie. De mogelijke vasculaire protectieve werking van antagonistische van 5HT₂-serotonerge receptoren werd onderzocht in een dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek bij 3899 patiënten met claudicatio intermittens. Primaire eindpunten in dit onderzoek met ketanserine waren dood ten gevolge van vaatziekte, uitgebreid cerebrovasculair accident, hartinfarct, amputatie van een been of excisie van ischemische darmdelen. Een interessante waarneming in dit onderzoek was dat het aantal patiënten dat een amputatie onderging statistisch significant lager was in de ketanserinegroep dan in de placebogroep (17 versus 32).⁵⁵ De analyse van de cardiaal gerichte eindpunten werd bemoeilijkt door de onvoorzien nadelige interactie tussen ketanserine, dat bij de gebruikte orale dosering van 40 mg 3 dd QT-verlenging kan veroorzaken, en diuretica die kaliumverlies te weegbrengen.

CONCLUSIES

De vasculaire effecten van serotonine in (patho)fysiologisch onderzoek doen vermoeden dat blokkade van 5HT₂-serotonerge receptoren een gunstige invloed zou kunnen hebben bij aandoeningen als hoge bloeddruk en vaataandoeningen en bij het bestaan van een verhoogde kans op arteriële trombose. Blokkade van 5HT₂-serotonerge receptoren met ketanserine verlaagt inderdaad op efficiënte wijze de bloeddruk bij patiënten met postoperatieve systemische en pulmonale hypertensie, preëclampsie en essentiële hypertensie, hetgeen aangeeft dat serotonine een rol speelt bij deze aandoeningen. Men dient echter te bedenken dat blokkade van 5HT₂-serotonerge receptoren gepaard dient te gaan met die van α_1 -adrenerge receptoren om een adequaat bloeddrukverlagend effect te verkrijgen bij postoperatieve en essentiële hypertensie. Hoewel in een aantal onderzoeken blokkade van 5HT₂-serotonerge receptoren een afname van het aantal arteriële trombo-embolische complicaties laat zien, is verder onderzoek nodig om de rol van serotonine onder deze omstandigheden naar waarde te kunnen schatten. Of blokkade van 5HT₂-serotonerge receptoren een beschermende werking heeft voor bloedvaten, verdient eveneens nader onderzoek, omdat bij onze huidige kennis hierover geen uitspraak gedaan kan worden. Veel van de cardiovasculaire effecten van serotonine kan men toeschrijven aan de potentiërende werking van dit monoamine op andere mediators.

LITERATUUR

¹ Rapport MM, Green M, Page IH. Serum vasoconstrictor (serotonine). Isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948;176:1243.

- ² Robertson JI, Andrews TM. Free serotonin in human plasma. Quantitative and qualitative estimation. *Lancet* 1961;i:578-80.
- ³ Reneman RS, Starre PJA van der. Serotonin and acute cardiovascular disorders [review]. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4 Suppl 1:19-25.
- ⁴ Cohen RA, Vanhoutte PM. Platelets, serotonin and endothelial cells. In: Vanhoutte PM, editor. Serotonin and the cardiovascular system. New York: Raven Press, 1985:105-12.
- ⁵ Janssens W, Nueten JM van. Amplifying effect of serotonin in the control of vascular tone. In: Paoletti R, Vanhoutte PM, Brunello N, Maggi FM, editors. Serotonin. From cell biology to pharmacology and therapeutics. Dordrecht: Kluwer, 1990:69-76.
- ⁶ Clerck F de, Chaffoy de Courcelles D de. Amplification mechanisms in platelet activation. In: Meyer P, Marche P, editors. Blood cells and arteries in hypertension and atherosclerosis. New York: Raven Press, 1989:105-40.
- ⁷ Clerck FFP de. Serotonin and amplification mechanisms in platelet reactions. *News in Physical Sciences* 1989;4:130-33.
- ⁸ Peroutka SJ. Receptor 'families' for 5-hydroxytryptamine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:S8-14.
- ⁹ Nueten JM van, Janssen PAJ, Symoens J, Janssens WJ, Heykants J, Clerck F de. Ketanserine. In: Scriabine A, Clerck F de, editors. New cardiovascular drugs. New York: Raven Press, 1987:1-56.
- ¹⁰ Nueten JM van, Janssen PAJ, Beek J van, Xhonneux R, Verbeuren TJ, Vanhoutte PM. Vascular effects of ketanserine (R 41 468), a novel antagonist of 5HT₂ serotonergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;218:217-30.
- ¹¹ Vanhoutte PM. Serotonin, hypertension and vascular disease [review]. *Neth J Med* 1991;38:35-42.
- ¹² Vanhoutte PM, Houston DS. Platelets, endothelium and vasospasm. *Circulation* 1985;72:728-34.
- ¹³ Heistad DD, Armstrong ML, Marcus ML, Piegors DJ, Mark AL. Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys. *Circ Res* 1984;54:711-8.
- ¹⁴ Verbeuren TJ. 5HT₂, platelets and experimental atherosclerosis. In: Paoletti R, Vanhoutte PM, Brunello N, Maggi FM, editors. Serotonin. From cell biology to pharmacology and therapeutics. Dordrecht: Kluwer, 1990:131-6.
- ¹⁵ Heistad DD, Lopez JAG, Mayhan WG. Responses to serotonin in atherosclerotic and hypertensive blood vessels. In: Paoletti R, Vanhoutte PM, Brunello N, Maggi FM, editors. Serotonin. From cell biology to pharmacology and therapeutics. Dordrecht: Kluwer, 1990:137-40.
- ¹⁶ Shimokawa H, Vanhoutte PM. Impaired endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circ Res* 1989;64:900-14.
- ¹⁷ Golino P, Piscione F, Willerson JT, Capelli-Bigazzi M, Focaccio A, Villari B, et al. Divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med* 1991;324:641-8.
- ¹⁸ McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Kaski JC, Haider AW, Maseri A. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med* 1991;324:648-54.
- ¹⁹ Hollenberg N. Serotonin, atherosclerosis and collateral vessel spasms [review]. *Am J Hypertens* 1988;1(3 Pt 3):312S-6S.
- ²⁰ Verheyen A, Lauwers F, Vlamincx E, Wouters L, Clerck F de. Oversensitivity to serotonin of the collateralized vascular bed in rat hindquarters: mechanisms of increased vasoconstriction. *Eur J Pharmacol* 1991;194:209-16.
- ²¹ Dekker GA, Geijn HP van. Second line therapy with ketanserine in severe early-onset preëclampsia. In: Cosmi EV, di Renzo GC, editors. Hypertension in pregnancy. Bologna: Monduzzi, 1991:513-9.
- ²² Spitz B, Witters K, Hanssens M, Assche FA van, Keith JC. Ketanserine, a 5HT₂ serotonergic receptor antagonist, could be useful in the HELLP syndrome. *Hypertension in Pregnancy* 1993;12:183-90.
- ²³ Wilmoth FR, Harris PD, Miller FN. Differential serotonin responses in the skeletal muscle microcirculation. *Life Sci* 1984;34:1135-41.
- ²⁴ Alsip NL, Harris PD. Receptor mediation of microvascular responses to serotonin in striated muscle. *Am J Physiol* 1991;261(5 Pt 2):H1525-33.
- ²⁵ Saxena PR, Wouters W. Interferences with 5-hydroxytryptamine. In: Ganten B, Mulroy PJ, editors. Pharmacology of antihypertensive therapeutics. Berlin: Springer, 1990:533-52.

- ²⁶ Alsip NL, Harris PD. Serotonin-induced dilation of small arterioles is not mediated via endothelium-derived relaxing factor in skeletal muscle. *Eur J Pharmacol* 1992;229:117-24.
- ²⁷ Clerck F de, Nueten J van, Reneman RS. Platelet-vessel wall interactions: implication of 5-hydroxytryptamine. A review. *Agents Actions* 1984;15:612-26.
- ²⁸ Clerck F de, Gorp L van, Beetens J, Reneman RS. Platelet-mediated vascular permeability in the rat: a predominant role for 5-hydroxytryptamine. *Thromb Res* 1985;38:321-39.
- ²⁹ Clerck F de, Reneman RS. Serotonin and microvascular permeability. *Prog Appl Microcirc* 1986;10:32-43.
- ³⁰ Crone Ch, Olesen SP. Autacoids and changes of capillary permeability. *Prog Appl Microcirc* 1986;10:21-31.
- ³¹ Reneman RS, Slaaf DW, Lindbom L, Tangelder GJ, Arfors KE. Muscle blood flow disturbances produced by simultaneously elevated venous and total muscle tissue pressure. *Microvasc Res* 1980;20:307-18.
- ³² Ashton JH, Benedict CR, Fitzgerald C, Raheja S, Taylor A, Campbell WB, et al. Serotonin as a mediator of cyclic flow variations in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1986;73:572-8.
- ³³ Starre PJA van der, Scheijgrond HW, Reneman RS, Kolling JB. The use of ketanserin, a 5-hydroxytryptamine receptor antagonist, for treatment of postoperative hypertension following coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1983;62:63-9.
- ³⁴ Starre PJA van der, Feld RJCT, Reneman RS. Ketanserin in the treatment of pulmonary hypertension after valvular surgery: a comparison with sodium nitroprusside. *Crit Care Med* 1989;17:613-8.
- ³⁵ Starre PJA van der, Reneman RS. The α -adrenergic receptor blocking effect of ketanserin and the interaction between α -adrenergic and S_2 -serotonergic receptor blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;11 Suppl 1:54-61.
- ³⁶ Huval WV, Lelcuk S, Shepro D, Hechtman HB. Role of serotonin in patients with acute respiratory failure. *Ann Surg* 1984;200:166-72.
- ³⁷ Cazzola M, D'Amato G, Lobefalo G, Guillaro B, Sepe J, Assogna G, et al. Ketanserin, a new blocking agent of serotonin S_2 -receptors. Respiratory functional effects in chronic obstruction of the airways. *Chest* 1987;92:863-6.
- ³⁸ Elliott HL, Donnelly R, Reid JL. Effects of ketanserin on peripheral vascular pressor mechanisms in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;11 Suppl 1:62-6.
- ³⁹ Vanhoutte P, Amery A, Birkenhäger W, Breckenridge A, Buhler F, Distler A, et al. Serotonergic mechanisms in hypertension. Focus on the effects of ketanserin. *Hypertension* 1988;11:111-33.
- ⁴⁰ Brogden RN, Sorkin EM. Ketanserin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in hypertension and peripheral vascular disease [review]. *Drugs* 1990;40:903-49.
- ⁴¹ Rosendorff C, Murray GD. Ketanserin versus metoprolol and hydrochlorothiazide in essential hypertension: only ketanserin's hypotensive effect is age-related. *J Hypertens* 1986;4:109-11.
- ⁴² Simon AC, Laurent S, Levenson JA, Bouthier JE, Safar ME. Estimation of forearm arterial compliance in normal and hypertensive men from simultaneous pressure and flow measurements in the brachial artery, using a pulsed Doppler device and a first-order arterial model during diastole. *Cardiovasc Res* 1983;17:331-8.
- ⁴³ Safar ME, London GM, Bouthier JA, Levenson JA, Laurent S. Brachial artery cross-sectional area and distensibility before and after arteriolar vasodilatation in men with sustained essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9:734-42.
- ⁴⁴ Ventura H, Messerli FH, Oigman W, Suarez DH, Dreslinski GR, Dunn FG, et al. Impaired systemic arterial compliance in borderline hypertension. *Am Heart J* 1984;108:132-6.
- ⁴⁵ Merode T van, Hick PJJ, Hoeks APG, Rahn KH, Reneman RS. Carotid artery wall properties in normotensive and borderline hypertensive subjects of various ages. *Ultrasound Med Biol* 1988;14:563-9.
- ⁴⁶ Merode T van, Brands PJ, Hoeks APG, Reneman RS. Faster ageing of the carotid artery bifurcation in borderline hypertensive subjects. *J Hypertens* 1993;11:171-6.
- ⁴⁷ Menotti A, Seccareccia F, Giampaoli S, Giuli B. The predictive role of systolic, diastolic and mean blood pressures on cardiovascular and all causes of death. *J Hypertens* 1989;7:595-9.
- ⁴⁸ De Luca N, Rosiello G, Crispino M, Volpe M, Galletti P, Buzzetti G, et al. Effects of chronic antihypertensive treatment with ketanserin versus metoprolol on blood pressure and large arteries' compliance in humans: a cross-over, double-blind study. *J Clin Pharmacol* 1988;28:332-8.
- ⁴⁹ Bortel LMAB van, Merode T van, Smeets FAM, Böhm ROB, Reneman RS. Antihypertensive treatment and vessel wall properties of large arteries. *Basic Res Cardiol* 1991;86 Suppl 1:91-5.
- ⁵⁰ Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993;329:1912-7.
- ⁵¹ Golino P, Ashton JH, Glas-Greenwalt P, McNatt J, Buja LM, Willerson JT. Mediation of reocclusion by thromboxane A2 and serotonin after thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in a canine preparation of coronary thrombosis. *Circulation* 1988;77:678-84.
- ⁵² Noble MIM, Drake-Holland AJ. The involvement of serotonin in the formation of thrombi at critical coronary arterial stenoses in humans. *Coron Art Dis* 1990;1:675-9.
- ⁵³ Cree J de, Roels V, Verhaegen H. Hyperreactivity of platelets to serotonin (5-hydroxytryptamine) in patients with cardiovascular diseases. Influence of ketanserin, a serotonin S_2 -receptor antagonist. *Drugs* 1988;36 Suppl 1:87-91.
- ⁵⁴ Serruys PW, Klein W, Tijssen JPG, Rutsch W, Heyndrickx GR, Emanuelsson H, et al. Evaluation of ketanserin in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1588-601.
- ⁵⁵ PACK Trial Group. Prevention of atherosclerotic complications: controlled trial of ketanserin. *BMJ* 1989;298:424-30.

Aanvaard op 19 december 1994

Serotonine in de neurologie en de psychiatrie

G.M.J.VAN KEMPEN

INLEIDING

Pas geruime tijd nadat was aangetoond dat een in het gastro-intestinale systeem voorkomende stof, enteramine, identiek was aan een in het bloed voorkomende vasoconstrictor, serotonine, met als chemische structuur

Zie ook de artikelen op bl. 2073 en 2080.

Rijksuniversiteit Leiden, vakgroep Psychiatrie, Postbus 1251, 2340 BG Oegstgeest.
Prof.dr.G.M.J.van Kempen.

5-hydroxytryptamine, meestal afgekort tot 5HT, werd de aanwezigheid ervan in het centrale zenuwstelsel duidelijk.¹ Belangrijke vorderingen werden gemaakt in 1964, toen Dahlstrom en Fuxe met behulp van in situ-fluorescentiehistochemie de verdeling van serotonine in hersen-