

Nicolas F. Wiernsperger

*Отдел международных фармакологических исследований,
Международное отделение лаборатории «Lipha», г. Лион, Франция.*

Резюме: Большинство имеющихся в литературе свидетельств роли серотонина в ишемии основано на исследованиях головного мозга. Частично это обусловлено особой способностью центральной нервной системы накапливать серотонин, поскольку источником этого амина, в дополнение к циркулирующему в крови серотонину из тромбоцитов, являются нейроны. При ишемии инвазия тромбоцитов, разрушение гематоэнцефалического барьера, высвобождение серотонина из нервных окончаний внутри сосудистой стенки и некроз серотонинергических нейронов способствуют локальному увеличению количества этого медиатора в головном мозге. Патологическими последствиями описанного являются амплификация таких процессов, как вазоконстрикция крупных и коллатеральных артерий, образование отёка, агрегация тромбоцитов и склеивание эритроцитов. Судя по данным о применении специфических или частичных серотонинергических антагонистов 5-HT₂, которыми располагают экспериментальная и клиническая фармакология, основными исполнителями этих функций серотонина являются, по-видимому, рецепторы 5-HT₂. В предлагаемом обзоре сведены воедино все имеющиеся на текущий момент сведения о той ключевой роли, которую играет серотонин в индуцировании ишемии головного мозга или в её последствиях. Ключевые слова: Серотонин — рецептор 5-HT₂ — мозговое кровообращение — ишемия головного мозга/мозговая ишемия — блокаторы 5-HT₂ — нафтидрофурил.

Поскольку серотонин (5-HT) хранится в тромбоцитах, он вносит определённый вклад в патологические процессы, протекающие в сосудах по всему телу человека. Однако центральная нервная система (ЦНС) располагает дополнительными источниками серотонина и по перечисленным ниже причинам подвергается его биологическому действию: (а) эндотелий капилляров головного мозга способен синтезировать этот амин из циркулирующего в крови триптофана (1); (б) окончания симпатических нервов хранят серотонин, поступивший из крови (2); (с) серотонинергические нейроны образуют сплетения вокруг сосудов головного мозга (12); (d) серотонинергические ядра, подвергшиеся ишемическому некрозу, вероятно, высвобождают содержащийся в них серотонин.

Таким образом, в отличие от периферических сосудов или каких-либо органов, в ЦНС существует несколько источников, серотонин из которых может оказывать влияние на сосудистые нарушения. Поэтому неудивительно, что большинство сведений об участии серотонина в сосудистых нарушениях получены в исследованиях, проводившихся на головном мозге. В этом кратком обзоре акцент сделан на взаимосвязи между серотонином и мозговым кровообращением у здоровых людей и у пациентов с заболеваниями сосудов.

РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА В СОСУДАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Рецепторы серотонина расположены во всех областях головного мозга и делятся на 7 подтипов. Однако, как и ожидалось, исследования распределения свидетельствуют о разнообразии видов и мозговых структур (3). Кроме того, эти исследования не всегда проводят различие между нейронными и сосудистыми рецепторами. Что касается сосудистых рецепторов, то церебральные артерии, как и периферические, содержат рецепторы 5-HT₂, расположенные на гладкой мускулатуре и ответственные за вредное действие серотонина при патологии. Однако у некоторых видов или в некоторых сосудах сократительную реакцию может опосредовать рецептор подтипа 5-HT₁ (4). В головном мозге человека рецепторы 5-HT₂ особенно плотно расположены в неокортексе (5, 6), у обезьян в слоях III и IV (7). У последнего вида серотонин индуцирует сокращение сосудов мягкой мозговой оболочки, поскольку стимулирует постсинаптические рецепторы 5-HT₂ (8). Тот же эффект обнаружен и у овец (9). У кроликов вертебральные артерии также содержат рецепторы 5-HT₂ (10). Кетансерин обычно блокирует или существенно уменьшает сокращение гладкой мускулатуры артерий головного мозга, что подтверждает опосредование вазоконстрикции серотонинергическими рецепторами подтипа 5-HT₂ (65).

СЕРОТОНИНОВАЯ ИННЕРВАЦИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Серотонинергическая иннервация была описана в артериях и артериолах головного мозга (11,12). Однако ведутся споры относительно того, нервные окончания, опосредующие реакцию на серотонин в сосудах, являются настоящими серотонинергическими нейронами или симпатическими окончаниями, хранящими серотонин наряду с адреналином (13).

Известно, что ядро шва является в головном мозге основным серотонинергическим ядром, проецирующимся также в сосуды мягкой оболочки. Однако перерезание нейронных путей, связывающих шов и артерии мягкой оболочки, лишь незначительно изменяет содержание серотонина в этих сосудах; следовательно, данный амин, вероятнее всего, находится в симпатических окончаниях (13,14).

У нескольких видов серотонин обнаружен даже в интрапаренхиматозных мелких артериолах (15). Физиологическая функция этой серотонинергической иннервации в нормальных условиях непонятна, но, возможно, заключается в вазоконстрикции с целью защиты от гиперперфузии, наступающей после гиперкапнии (16), а также в участии в саморегуляции мозгового кровотока.

СЕРОТОНИН И МОЗГОВОЙ КРОВОТОК

Интактное мозговое кровообращение

Поскольку при нормальных условиях тромбоциты крови не прилипают к стенкам сосудов и не слипаются друг с другом, возможно, они не играют существенной роли в тех случаях, когда полость сосуда интактна. Таким образом, основным источником серотонина является амин нейронного происхождения. Каким образом серотонинергические пути участвуют в регулировании мозгового кровотока и участвуют ли вообще, неизвестно, но, как и другие нейромедиаторы, серотонин может участвовать в поддержании кровотока в нормальных пределах (саморегуляция в случае изменения перфузионного давления или газового состава крови) (17).

Введение серотонина в сонную артерию приводит к противоречивым эффектам: Swank, (18) обнаружил, что серотонин повышает перфузию мозга в случае одной инъекции, но при повторных инъекциях вскрывает гематоэнцефалический барьер и затем индуцирует вазоконстрикцию. Эффект также зависит от способа введения серотонина: у бабуинов после инфузии серотонина кровотоки в наружной сонной артерии возрастают, а во внутренней — снижаются (19). Это указывает на возможные различия в типе сосудов (различия в ёмкости эпителиального барьера или в подтипах рецепторов?). Кроме того, воздействие серотонина на диаметр сосудов зависит от их тонуса (20). Однако, как правило, сжатие происходит после воздействия моноамина. Из исследований *in vitro* очевидно, что мозговые артерии более восприимчивы к серотонину, чем периферические сосуды (21).

У экспериментальных коз серотонин приводил к вазоконстрикции с последующим снижением мозгового кровотока (22). Такой эффект был зарегистрирован у нескольких видов (23-25). На основании расположения рецепторов 5-HT₂ и барьерной функции эндотелия предполагается, что сосудосуживающий эффект серотонина усиливается в тех мозговых артериях, в которых эндотелий повреждён или удалён (26, 27). Все эти данные согласуются с существующим мнением о том, что в сосудах головного мозга серотонин выступает, главным образом, в роли вазоконстриктора; этот эффект сохраняется в разумных пределах, пока эндотелий интактен и, благодаря этому, может сдерживать доступ циркулирующего в крови серотонина к гладкомышечному слою. Хотя эти результаты были получены в условиях фармакологических исследований, они не теряют своей релевантности, поскольку повышенное количество серотонина может достичь мозговых артерий в тех случаях, когда в сонной артерии есть тромботические бляшки и фрагменты тромбов проникают в артериальное русло.

Ишемическое нарушение мозгового кровообращения

При наличии острой или хронической ишемии следует учитывать два аспекта: резкое локальное увеличение концентрации серотонина и развитие повышенной чувствительности артерий к серотонину; последнее может быть постишемическим (от нескольких часов или дней) или существовать до возникновения ишемии (последствия предшествующих цереброваскулярных нарушений).

Высвобождение серотонина при ишемии. В ишемизированных тканях головного мозга повышается уровень серотонина, как и большинства нейротрансмиттеров. Накопление серотонина, главным образом, обусловлено активацией и инвазией тромбоцитов, оно разрушает гематоэнцефалический барьер, а также вызывает генерализованную гиперметаболическую активацию. У пациентов с инсультом регистрируется низкий уровень интратромбоцитарного серотонина и повышенное выделение серотонина из тромбоцитов (28). Уровень серотонина или 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) в тканях бывает различным, что объясняется либо участком, откуда взят образец ткани (из центра ишемизации или вдали от него), либо активностью каталитического фермента моноаминоксидаза (МАО), в зависимости от степени гипоксии ткани. Тем не менее, большинство авторов сходятся во мнении, что обмен серотонина в постишемический период усиливается (29-31), иногда даже в большей степени, чем таких нейротрансмиттеров, как дофамин или адреналин (32). Продолжительность этого нарушения, по-видимому, затягивается и последующая нормализация обмена задерживается по сравнению с другими нейротрансмиттерами (33, 34). Описанные эффекты обнаружены не только при наиболее распространённом варианте ишемии, вызванной окклюзией, но и при аэроземболии (35), вазоспазме (36) и при краниocereбральной гипотермии (37). Повышенный уровень серотонина определяется в спинномозговой жидкости пациентов с апоплексическим ударом (38-40). В случае гипоксии тканей эндотелий теряет способность поглощать серотонин, и, как свидетельствует уровень лактатов, существует прямая корреляция между поглощением серотонина и степенью гипоксии (41). Это означает, что процессы катаболизма серотонина в эндотелии прекращаются и что всё большее количество серотонина в нетронутым виде достигает гладкомышечного слоя.

Существует, таким образом, множество свидетельств того, что серотонин играет важную роль в развитии патологических процессов в течение первых часов или дней после возникновения ишемии в ЦНС — в головном или спинном мозге (42, 43).

Острые физиологические последствия. После резкого повышения обмена серотонина в головном мозге происходят сосудистые и метаболические изменения. Они проявляются как снижение потребления глюкозы (44, 45), нарушения на энцефалограмме (45) и снижение оценки постишемического неврологического статуса (39, 46). Со стороны сосудов наблюдались следующие последствия: вазоконстрикция, отёк и агрегация эритроцитов. Уменьшение церебрального кровотока (47) бывает более выраженным на уровне коллатеральных сосудов, из-за чего снижается способность этих сосудов компенсировать недостаточность кровотока. Уэлш (Welch [48]) показал, что вскоре после артериальной окклюзии коллатеральное кровообращение было серьёзно нарушено действием серотонина. Крупные артерии почти сразу стали гиперчувствительными к серотонину (48, 49). Серьёзным последствием высвобождения серотонина является развитие отёка головного мозга. Серотонин — важный фактор в динамике накопления воды в головном мозге. В исследованиях на животных была продемонстрирована эта взаимосвязь и показана

корреляция между серотонином и разрушением гематоэнцефалического барьера (35, 47, 52). В частности, Шпац с коллегами (Spatz et al. [52]) показали, что динамические характеристики уровня серотонина лучше всего отражаются в уровне содержания воды в тканях: в сравнении с другими нейротрансмиттерами индукция и последующее исчезновение отёка связаны обратной зависимостью с уровнем серотонина в тканях. Есть основания полагать, что в этом процессе участвуют рецепторы 5-НТ₂ (47, 53). В течение постишемического периода связующие свойства рецепторов 5-НТ₂ меняются (52, 54). Вестергаард (Westergaard [55]) показал, что серотонин усиливает везикулярный транспорт воды. Если говорить о головном мозге человека, то здесь повышенный уровень серотонина обнаруживается в наиболее отёчных срезах тканей, то есть в перифокальной зоне (56). И, наконец, к другим процессам, участвующим в дальнейшем ограничении локальной перфузии, относится агрегация (усиленное склеивание) эритроцитов, которую индуцирует серотонин, как это показал Бинг (Bing [50]), время кровотока существенно уменьшается за счёт действия моноамина на микроциркуляторном уровне (от артериол до венул через капилляры). На этом основании можно предположить, что серотонин играет особенно важную роль в постишемическом периоде, усугубляя ишемическую картину за счёт уменьшения локального кровотока, сжатия коллатеральных сосудов и распространения отёка. Все эти процессы хорошо известны своей способностью увеличивать область инфаркта головного мозга.

Гиперчувствительность и хроническое действие серотонина. Острая гиперчувствительность к серотонину со стороны сосудов, проходящих через ишемизированные ткани может иметь далеко идущие последствия. Так, Стойка (Stoica [57]) показал, что у пациентов с апоплексическим ударом, когда их проверяли на высвобождение серотонина, вызванное холодным стрессом, наблюдалась очень сильная реакция, которая становилась ещё более интенсивной при увеличении продолжительности восстановительного периода. Этот факт предполагает, что гиперчувствительность серотонинергической системы сохраняется определённое время и может сыграть решающую роль при развитии повторного «удара». Среди других предпосылок, связанных с повышенной чувствительностью к серотонину, нельзя не назвать атеросклероз, когда церебральные артерии более подвержены действию серотонина (23, 24), и гипертензию, когда возрастает плотность расположения рецепторов 5-НТ₂ (58). У песчанок с пароксизмами после перевязки сонной артерии также наблюдалось более интенсивное высвобождение серотонина в тканях головного мозга, чем у животных без такой перевязки (59). Эти данные заставляют думать, что сосудистые или нейронные факторы, связанные с серотонином, могут способствовать формированию или рецидиву ишемии в ЦНС.

БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ 5-НТ₂ КАК КОНЦЕПЦИЯ ТЕРАПИИ

Ввиду большого количества свидетельств особой роли серотонина в ишемических процессах и многократного доказательства того, что серотонинергические рецепторы подтипа 5-НТ₂ являются основным исполнителем

физиологических и биохимических реакций, в которые вступает серотонин, можно ожидать, что включение в схему терапии блокаторов 5-НТ₂ при лечении ишемии головного мозга изменит патологическое состояние к лучшему. В пользу этой интерпретации говорит целый ряд полученных результатов. Кетансерин стал первопроходцем в открытии роли серотонина в сосудистых нарушениях. Однако этот препарат был слабо исследован применительно к патологии сосудов головного мозга. Трудность, с которой этот препарат проникает в головной мозг, вероятно, была одной из причин этого (60). Кроме того, кетансерин не только представляет собой антагонист 5-НТ₂, но и блокирует рецепторы α_1 , а также способен понижать артериальное давление (61), что является чрезвычайно нежелательным побочным эффектом при ишемии головного мозга. Недавно Dietrich (62), используя новую модель тромботического инфаркта головного мозга, показал, что пред- и постинфарктная терапия кетансерином препятствует последующему снижению мозгового кровотока. Разработанные совсем недавно чистые антагонисты 5-НТ₂ (например, LY53857 и IC1169369) не были замечены в этом. Большинство данных, касающихся этого класса препаратов, были получены при использовании нафтидрофурила, вещества, широко применяемого при лечении заболеваний периферических и церебральных сосудов и в терапевтических дозах обладающего способностью специфически блокировать 5-НТ₂ (63). В терапевтических концентрациях (64) нафтидрофурил не изменяет тонуса нормальных сосудов, но зато блокирует вазоконстрикцию, индуцированную серотонином (27, 64). При применении непосредственно на поверхности мозга серотонин заставляет сжиматься мелкие артерии и артериолы: этот эффект снимается и кетансерином, (65), и нафтидрофурилом (66). Нафтидрофурил был проверен в нескольких экспериментальных моделях ишемии головного мозга, а также испытан в долгосрочных клинических исследованиях. Препарат, как и предполагалось на основании его антагонизма 5-НТ₂, блокирует агрегацию тромбоцитов (67), уменьшает отёк головного мозга (68, 69) и предотвращает вазоконстрикцию, индуцированную серотонином, *in vitro* и *in vivo* (62, 66, 70). Последний эффект специфичен в отношении серотонина, как показало определение инозитолтрифосфата (IP₃) в миоцитах. Сочетание этих благоприятных эффектов, в конце концов, приводит к общему улучшению состояния, как об этом можно судить по оценке постишемического неврологического статуса обезьян (71) с глобальной транзиторной ишемией. Кроме того, при смоделированной ишемии у песчанок препарат защищал от некроза гиппокампальных нейронов (72). Нафтидрофурил позволяет, несмотря на ишемию, поддерживать синтез протеинов у крыс, подвергнутых множественной эмболизации микрошариками, и впоследствии улучшает мнестические способности животных. По сравнению с животными, которые не получали нафтидрофурил, у экспериментальных животных уменьшились размеры отдельных инфарктных участков. Это благотворное влияние нафтидрофурила было подтверждено в большом клиническом исследовании, в котором пациентов лечили в течение нескольких недель после инфаркта головного мозга (73).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка относительно специфических препаратов, взаимодействующих на уровне рецепторов серотонина, позволила не только провести различие между подтипами рецепторов, но и лучше понять наблюдавшиеся ранее парадоксальные эффекты в мозговом кровообращении в ответ на серотонин. Даже если остаётся ещё некоторая неясность в отношении точного характера отдельных подтипов васкулярных или церебральных рецепторов, уже сегодня можно предположить, что

если речь идёт об ишемии головного мозга, то рецепторы 5-HT₂, по-видимому, принимают активное участие в патофизиологии серотонина. Серотонин, безусловно, является основной детерминантой постишемических процессов, поскольку он ухудшает картину в ситуациях тяжёлых нарушений, например, при низком кровотоке или отёке. Поэтому есть надежда, что противодействие триаде «вазоконстрикция, тромбоз, отёк» при помощи назначения антагонистов 5-HT₂ сможет внести свой вклад в терапию инсульта.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Maruki C, Spatz M, Ueki Y, Nagatsu I, Bembry J. Cerebrovascular endothelial cell culture: metabolism and synthesis of 5-hydroxytryptamine. *J Neurochem* 1984;43:316-9.
- Spatz M, Maruki C, Abe T, Rausch WD, Abe K, Merkel N. The uptake and fate of the radiolabeled 5-hydroxytryptamine in isolated cerebral microvessels. *Brain Res* 1981;220:214-9.
- Young AR, McKenzie ET, Seylaz J, Verrechia C. Receptors involved in the 5-hydroxytryptamine-induced contraction of isolated cerebral arteries. *Ada Physiol Scund* 1986 (suppl. 552):54-7.
- Bradley PB, Humphrey PPA, Williams RH. Evidence for the existence of 5-hydroxytryptamine receptors, which are not of the 5-HT₁ type, mediating contraction of rabbit isolated basilar artery. *Br J Pharmacol* 1986;87:3-4.
- Biegon A, Kargman S, Snyder L, McEwen BS. Characterization and localization of serotonin receptors in human brain post-mortem. *Brain Res* 1986;363:91-8.
- Pazos A, Probst A, Palacios JM. Serotonin receptors in the human brain. IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* 1987;21:123-39.
- Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors and uptake sites in the neocortex of the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1989;280:27-42.
- Chang JY, Owman C. Involvement of specific receptors and calcium mechanisms in serotonergic contractile response of isolated cerebral and peripheral arteries from rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;242:629-36.
- Gaw AJ, Humphrey PPA, Wagsworth RM. 5-HT receptors and contractile responses to nerve stimulation in sheep middle cerebral arteries. *Br J Pharmacol* 1988;94:326P.
- Griffith SG, Lincoln J, Bumstock G. Serotonin as a neurotransmitter in cerebral arteries. *Brain Res* 1982;247:388-92.
- Napoleone P, Sancesario G, Amenta F. 5-hydroxytryptamine uptake in indolaminergic nerve fibers within rat cerebrovascular tree. *Neurosci Lett* 1982;28:57-60.
- Reinhard JF, Liebmann JE, Schlosberg AJ, Moskowitz MA. Serotonin neuron project to small blood vessels in the brain. *Science* 1979;206:85-7.
- Saito A, Lee TJF. Serotonin as an alternative transmitter in sympathetic nerves of large cerebral arteries of the rabbit. *Circ Res* 1987;60:220-8.
- Owman C. Role of serotonin, and its coexistence and interaction with noradrenaline, in the regulation of cerebral blood vessels. Proceedings of symposium "Serotonin from cell biology to pharmacology and therapeutics." Florence, 1989, p. 23.
- Duverger D, Edvinsson L, McKenzie ET, et al. Concentrations of putative neurovascular transmitters in major cerebral arteries and small pial vessels of various species. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:497-501.
- Itakura T, Yokote H, Kimura H, et al. 5-hydroxytryptamine innervation of vessels in the rat cerebral cortex. *J Neurosurg*; 1985;62:42-7.
- Lou H, Edvinsson L. Influence of serotonin and norepinephrine on flow capacity/pressure characteristics of feline isolated cerebral arteries. *Stroke* 1986;17:91-4.
- Swank RL, Hissen W. Influence of serotonin on cerebral circulation. *Arch Neurol* 1964;10:468-72.
- Grimson BS, Robinson SC, Danford ET, Tindall GT, Greenfield JC. Effect of serotonin on internal and external carotid artery blood flow in the baboon. *Am J Physiol* 1969;216:50-5.
- McKenzie ET, Stewart M, Young AR, Harper AM. Cerebrovascular actions of serotonin. *Adv Neurol* 1978;20:77-83.
- Van Nueten JM, Janssens WJ, Vanhoutte PM. Serotonin and vascular smooth muscle. In: Vanhoutte PM, ed. *Serotonin and the cardiovascular system*. New York: Raven Press, 1985:95-103.
- Dieguez G, Gomez B, Luch S. Analysis of the cerebrovascular effects of 5-hydroxytryptamine in unanesthetized goats. *J Exp Pharmacol Ther* 1981;216:599-603.
- Heistad DD, Breese K, Armstrong ML. Cerebral vasoconstrictor responses to serotonin after dietary treatment of atherosclerosis: implications for transient ischemic attacks. *Stroke* 1987;18:1068-73.
- Tamaki K, Armstrong M, Heistad DD. Effects of atherosclerosis on cerebral vessels: hemodynamic and morphometric studies. *Stroke* 1986;17:1209-14.
- Welch KMA, Hashi K, Meyer JS. Cerebrovascular response to intocarotid injection of serotonin before and after middle cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg; Psychiatry* 1973;36:724-35.
- Connor HE, Feniuk W. Influence of the endothelium on contractile effects of 5-hydroxytryptamine and selective 5-HT agonists in canine basilar artery. *Br J Pharmacol* 1989; 96:170-8.
- Oudart N. Naftidrofuryl inhibits contractions to serotonin in intact and de-endothelialized cerebral arteries in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 (suppl 3):S45-8 (this issue).
- Kar AM, Kumar M, Nag D, Kumar N, Shankar K. Platelet biochemistry in ischemic strokes. Proceedings of symposium "Serotonin from cell biology to pharmacology and therapeutics." Florence, 1989, p. 141.
- Harik SI, Yoshida S, Busto R, Ginsberg MD. Monoamine neurotransmitters in diffuse reversible forebrain ischemia and early recirculation. *Neurology* 1986;36:971-6.
- Mrsulja BB, Mrsulja BJ, Spatz M, Klatzo I. Brain serotonin after experimental vascular occlusion. *Neurology* 1976; 26:785-7.
- Pastorova B, Marsala J, Helemikova A. Effect of local ischemia on catecholamine and 5-hydroxytryptamine levels in the dog brain. *Act Nerv Super (Praha)* 1987;29:92-7.
- Hamel E, Edvinsson L, McKenzie ET. Heterogeneous vasomotor responses of anatomically distinct feline cerebral arteries. *Br J Pharmacol* 1988;94:423-36.
- Ceballos I, Laude D, Capdeville C, Elghozi JL. Effets de l'ischémie cérébrale sur les taux des métabolites de la dopamine et de la sérotonine dans le liquide céphalorachidien du rat. *J Pharmacol* 1984;15:319-30.

34. Weinberger J, Nieves-Rosa J. Metabolism of monoamine neurotransmitters in the evolution of infarction in ischemic striatum. *J Neural Transm* 1987;69:265-75.
35. Ranis RK, Willman VL. Cerebral air embolism effects on brain water and serotonin content. *Sura Forum* 1963;14:63-4.
36. Jackowski A, Crockard HA, Burnstock G, Linclon J. Experimental subarachnoid haemorrhage: temporal changes in NPY and 5-HT levels within cerebrovascular sympathetics. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9(suppl 1):S371.
37. Pausescu E, Lugoian R, Pausescu M. Cerebral catecholamine and serotonin metabolism in posthypothermic brain oedema. *Brain* 1970;93:31-6.
38. Chehrazi BB, Giri S, Joy RM. Prostaglandins and vasoactive amines in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:217-24.
39. Meyer JS, Welch KMA, Okamoto S, Shimazu K. Disordered neurotransmitter function. Demonstration by measurement of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in CSF of patients with recent cerebral infarction. *Brain* 1974;97:655-64.
40. Smirne S, Franceschi M, Truci G, et al. Homovanillic acid and 5-hydroxyindolacetic acid modifications in CSF of patients with stroke and multi-infarct dementia. *Stroke* 1985;16:1003-6.
41. Lee SL, Fanburg BL. Glycolytic activity and enhancement of serotonin uptake by endothelial cells exposed to hypoxia/anoxia. *Circ Res* 1987;60:653-8.
42. Salzman SK, Hirofuji E, Llados-Eckman C, McEwen GD, Beckman AL. Monoaminergic responses to spinal trauma. *J Neurosurg* 1987;66:431-9.
43. Zivin JA, Venditto JA. Experimental CNS ischemia: serotonin antagonists reduce or prevent damage. *Neurology* 1984;34:469-74.
44. Pappius HM, Dadoun R, McHugh M. The effect of p-chlorophenylalanine on cerebral metabolism and biogenic amine content of traumatized brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:324-34.
45. Harper AM, McKenzie ET. Cerebral circulatory and metabolic effects of 5-hydroxytryptamine in anaesthetized baboons. *J Physiol* 1977;271:721-33.
46. Bentu6-Ferrer D, Reymann JM, van den Driessche J, Bagot H, Allain H. Modifications des neurotransmetteurs aminergiques et correlats neurocomportementaux lors de l'ischemie cer6brale aigue chez le rat. *J Pharmacol* 1986;4:578-84.
47. Sharma HS, Ermisch A, Hohaisel H, Dey PK. Serotonin and blood brain barrier permeability. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9(suppl 1):S45.
48. Welch KMA, Hashi K, Meyer JS. Cerebrovascular response to intracarotid injection of serotonin before and after middle cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psych* 1973;36:724-35.
49. Bell WH, Sundt TM, Nofzinger JD. The response of cortical vessels to serotonin in experimental cerebral infarction. *J Neurosurg* 1967;26:203-12.
50. Bing RJ, Chang BL, Santilan G, Sato M. The effect of 5-hydroxytryptamine and arterial blood withdrawal on cerebral microcirculation in the cat, arterial permeability in the rabbit. *Adv Exp Med Biol* 1983;161:327-45.
51. Osterholm JL, Bell J, Meyer R, Pyenson J. Experimental effects of free serotonin on the brain and its relation to brain injury. *J Neurosurg* 1969;31:408-21.
52. Spatz M, Kumami K, Ueki Y, Djuricic BM, Wroblewska B, Mrsulja BB. Neurotransmitters in ischemia with particular reference to 5-hydroxytryptamine. In: Kriegstein J, ed. *Pharmacology of cerebral ischemia*. Amsterdam: Elsevier, 1986;181-90.
53. Wroblewska B, Kumami K, Cvejic V, Mrsulja BB, Spatz M. Cerebrocortical modulation of S2-receptors and turnover rate of 5-hydroxytryptamine in ischemia. *Neurochem Res* 1987;12:21-5.
54. Brown CM, Kilpatrick AT, Spedding M. Cerebral ischemia reduces 5-HT2 binding site density but not affinity. *BrJ Pharmacol* 1987;91:313P.
55. Westergaard E. Enhanced vesicular transport of exogenous peroxidase across cerebral vessels, induced by serotonin. *Acta Neuropathol (Berl)* 1975;32:27-42.
56. Jellinger K, Riederer P, Kothbauer P. Changes in some putative neurotransmitters in human cerebral infarction. *J Neural Transm* 1978(suppl 14):31-44.
57. Stoica E, Pausescu E, Trandafirescu E. Variations in plasma serotonin and catecholamines induced by cold stress in patients with cerebrovascular accidents. *Rev Roum Neurol* 1968;5:267-77.
58. Ricci A, Amenta F. Autoradiographic localization of 5-HT2 receptors in rat cerebral vessels. Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Zurich. 1988, p. 48.22.
59. Welch KMA, Chabi E, Gaudet RJ, Wang TP. Reemphasis of the role of 5-hydroxytryptamine in cerebral ischemia. In: Mrsulja BB, Rakic CM, Klatzo I, Spatz M, eds. *Pathophysiology of cerebral energy metabolism*. New York: Plenum Press, 1977:109-19.
60. Janssen PAJ. The pharmacology of specific, pure and potent serotonin 5-HT2 or S2 antagonists. *Adv Pharmacol Ther* 1982;2:21-33.
61. Scalbert E, Richer C, Giudicelli JF. Ketanserin: systemic and regional hemodynamic characterization of its serotonergic and alpha-adrenergic receptor blocking effects in the pithed SHR. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:94-104.
62. Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. The serotonin antagonist ketanserin inhibits the early remote hemodynamic consequences of photochemically induced cortical infarction. In: Kriegstein J, ed. *Pharmacology of cerebral ischemia 1988*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1989:311-16.
63. Maloteaux JM, Haiech J, de Campaneere D, Berta P, Vidal N. Biochemical and physiological evidences for antiserotonergic properties of naftidrofuryl. *Arzneimittelforschung* 1986;36:1194-8.
64. Nakamuta H, Mugaruma K, Koida M. Action of naftidrofuryl on extracted canine blood vessels. *Jpn J Pharmacol* 1988;46(suppl):286P.
65. Thompson JA, Wei EP, Kontos HA. Inhibition by ketanserin of serotonin induced cerebral arteriolar constriction. *Stroke* 1984;15:1021-4.
66. Rosenblum WI. Inhibition of constriction of cerebral arterioles in vivo by naftidrofuryl. *Arzneimittelforschung* 1987;37:495-7.
67. Lanza F, Hemmendinger S, Cazenave JP. Le naftidrofuryl inhibe selectivement l'activation des plaquettes sanguines humaines par la serotonine. Presented at the Fifth European Congress on Clinical Hemorheology, Bordeaux, 1987.
68. Averet N, Rigoulet M, Cohadon F. Effet du Naftidrofuryl sur l'oedeme vasogenique chez le lapin. *Circ Metab Cerveau* 1983;2:145-57.
69. Leponcin M, Grosdemouge C, Roy-Billon C, Potrat P, Lespinasse P, Rapin JR. Short-term memory and cerebral ischemia: pharmacological application. *Eur Neurol* 1981;20:265-9.
70. Zander JF, Aarhus LL, Katusic ZS, Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Effects of naftidrofuryl on adrenergic nerves, endothelium and smooth muscle in isolated canine blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;239:760-7.
71. Cahn R, Angignard J, Weber S, Borzeix MG, Wiernsperger N, Cahn J. Neurological recovery after cerebral ischemia in naftidrofuryl treated monkeys. Presented at the First European Congress of Neurology, Prague, 1988.
72. Fujikura H, Kato H, Nakano S, Kogure K. A serotonin S2 antagonist, naftidrofuryl, exhibited a protective effect on ischemic neuronal damage in the gerbil. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9(suppl 1):S183.
73. Steiner TJ, Rose FC. Towards a model stroke trial. *Neuroepidemiology* 1986;5:121-47.