



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Serotonins funktion i hundens kardiovaskulära system

Philip Spåre

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp
Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:19
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Serotonins funktion i hundens kardiovaskulära system

The function of Serotonin in the canine cardiovascular system

Philip Spåre

Handledare:

Katja Höglund, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi & biokemi

Kristina Dahlborn, SLU, Institutionen för anatomi och fysiologi

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild:

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:19
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Serotonin, 5-hydroxytryptamin, 5-HT, hundens kardiovaskulära system, 5-HT-receptorer

Key words: Serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT, canine cardiovascular system, 5-HT receptors

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1. SAMMANFATTNING	1
1. SUMMARY	2
2. INLEDNING.....	3
3. MATERIAL OCH METODER.....	4
4. LITTERATURÖVERSIKT	5
4.1 Serotonin.....	5
4.1.1 Syntes av serotonin	5
4.1.2 Serotonins funktion vid kärlskada.....	5
4.1.3 5-HT-receptorerna (Serotoninreceptorerna)	5
4.2 Serotonins inverkan på det kardiovaskulära systemet.....	8
4.2.1 Hjärtfrekvens.....	8
4.2.2 Vasokonstriktion och Vasodilatation.....	9
4.2.3 Blodtryck.....	9
4.3. Sjukdomar kopplade till serotonin.....	11
4.3.1 Användning av kunskap om serotonin och behandling av sjukdomar	12
5. DISKUSSION.....	14
6. LITTERATURFÖRTECKNING.....	16

1. SAMMANFATTNING

Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT) är en neurotransmittor som till största del syntetiseras i tarmsystemets enterokromaffina celler (en typ av neuroendokrin cell) men även på andra platser i kroppen så som i hjärnstammen, till viss del i hjärtat, lungorna och njurarna.

I hundens kropp har serotonin en rad olika funktioner så som reglering av tarmmotorik och sammandragning av glatt muskulatur. Det kan även ha inverkan på sinnestillstånd och kognition. Serotonin kan på olika sätt förstärka eller hämma nervimpulser och därigenom ha stor påverkan på kroppens olika system kopplade till neurologisk verksamhet och dess funktioner.

I den fria cirkulationen finns serotonin i trombocyter och vid en kärlskada kan serotonin släppas ut av trombocyterna och orsaka förändringar i deras struktur och även verka på det skadade kärlet genom att orsaka exempelvis kärlsammandragning.

Serotonins specifika receptorer har blivit uppdelade i sju huvudfamiljer, 5-HT₁₋₇. De flesta receptorfamiljerna har vidare blivit uppdelade i flera underfamiljer. De olika receptorererna finns i olika uppsättning på olika platser i hundens kropp och beroende på vart receptorn finns och i vilken mängd kan konsekvenserna till följd av aktiverade receptorer vara olika. I vissa kärl kan serotonin verka vasokonstriktivt medan det i andra kärl kan verka vasodilaterande. Mycket efterforskningar har gjorts runt serotonin och dess receptorer. Genom att studera själva substansen tillsammans med dess receptorer och effekter av inbindning till dessa är det möjligt att genom utveckling av antagonister och agonister till receptorererna framställa mediciner för att behandla sjukdomar och åkommor som kan drabba hundens kardiovaskulära system. Trots att det genomförts, och fortfarande pågår, mycket forskning relaterat till serotonin och serotonins specifika receptorer är inte alla deras funktioner fullkomligt kartlagda rörande dessa två. Det står klart att serotonin tillsammans med dess receptorer utgör många viktiga funktioner i kroppen. Vid vissa tillstånd kan dock funktioner vars aktivering beror på serotonin vilja undvikas. Detta genom att förhindra substansen att binda till en av sina specifika receptorer. Exempelvis kan kärlkonstriktion vara viktigt vid en kärlskada, men i ett stenotiskt kranskärl förvärra situationen och vara en bidragande orsak till utvecklingen av ischemi i hjärtvävnaden.

Ytterligare ett exempel är när trombocyter släpper ut serotonin för att framkalla kärlkonstriktion vid en kärlskada, men sker samma utsöndring av serotonin vid en skada på en klaff i hjärtat kan differentieringen av valvulära interstitialceller (VIC) aktiveras. De valvulära interstitialcellerna kan differentiera till myofibroblaster vilka kan orsaka en patologisk förändring av klaffbladet som i sin tur kan leda till klaffinsufficiens

Vilka funktioner har serotonin? Vad är skillnaden på de olika receptorererna och vilka konsekvenser av aktivering vill undvikas eller uppnås?

Serotonins effekter är uppenbart många. Vissa vill framkallas och vissa vill undvikas men alla behöver studeras.

1. SUMMARY

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) is a neurotransmitter that is largely synthesized in the enterochromaffin cells (a kind of neuroendocrine cell) of the gastrointestinal tract but also to an extent in the brain, the lungs and in the kidneys.

Serotonin has a variety of functions in the canine body. These include, among others, peristaltics of the intestine, contraction of smooth muscles and intensification or reduction of neurological impulses. Through these events it can have major effects on bodily functions.

In circulation, serotonin can be found in the granules of platelets and when a blood vessel is damaged serotonin can be released and cause conformation changes on the platelet and also vasoconstriction.

The specific receptors for serotonin is divided into seven main families, 5-HT₁₋₇, of which most are further divided into sub-families. The different classes of receptors are scattered unevenly throughout the body and depending on where in the body the receptor is located and to what extent it is present the response to activation can vary. In some blood vessels serotonin can act as a vasoconstrictor while in other vessels it can act as a vasodilator.

A lot of research has been performed studying the substance itself together with its receptors and the effects mediated through the activated receptors. By developing antagonists and agonists for the specific receptors, one can learn how to treat diseases and other disorders associated with the canine cardiovascular system. Despite the amount of research related to serotonin and the 5-HT receptors, all of the functions and effects are not entirely known. It is obvious that serotonin can have important effects on many of the systems in the body but in some situations the body could benefit from avoiding these effects by blocking the receptors and inhibiting their activation. While, for an example, vasoconstriction can be important and necessary in the case of vascular injury it can worsen the effects of stenosis in a coronary artery and contribute to the development of ischemia in the cardiac tissue.

Another example is when platelets release serotonin to induce vasoconstriction in the event of a vascular injury the same release of serotonin in the case of valve leaflet damage in the heart, can activate the differentiation of valve interstitial cells (VIC) into myofibroblasts which can induce pathological structural changes in the leaflet, potentially leading to valvular insufficiency.

What are the main functions of serotonin? What is the difference between the receptors and what consequences of their activation are wanted or unwanted?

The effects of serotonin appear to be many. In some situations they are desirable and in some situations they are not, but all of them need to be studied.

2. INLEDNING

Syftet med denna litteraturgranskning är att förklara vilken roll serotonin spelar i det kardiovaskulära systemet hos hundar. Vilka funktioner det har, vilka följder aktivering av dess olika receptorer har och hur det praktiskt är möjligt att använda sig av den tillgängliga kunskapen.

Serotonin, vars systemiska namn är 5-hydroxytryptamin (5-HT) är en indolamin neurotransmittor som upptäcktes 1948 (Nagatomo T. et. al. 2004). Till största del syntetiseras serotonin i tarmsystemets enterokromaffina celler (vilka är en typ av neuroendokrina celler) men även i begränsad utsträckning på andra platser i kroppen. Celler i hjärnstammen, hjärtat, lungorna och njurarna kan även syntetisera serotonin, dock i mindre mängd jämfört med de enterokromaffina cellerna. Serotonin finns i det centrala och det perifera nervsystemet och även i cirkulationen där det lagras i trombocytens granula. Serotonin är viktigt för en rad olika fysiologiska funktioner såsom trombocyt aggregation vid kärlskador, kontraktion av glatt muskulatur, tarmmotorik, kognition, sinnesstämning och ett flertal andra centralnervösa funktioner (ibid.).

Utöver de beskrivna funktionerna kan serotonin även ha stor inverkan på det kardiovaskulära systemet. Påverkan innefattar förändring i hjärtfrekvens, kontraktion eller dilatation av kärl och förändring av blodtrycket på olika sätt beroende på vart i kroppen det verkar och vilka av dess flertal olika receptorer det binds till. Detta kan spela stor roll vid olika sjukdomstillstånd. Trots att det finns mekanismer som ännu inte är helt förstådda så kan den vetenskap om serotonin och dess receptorer som existerar användas. Genom att utveckla antagonist eller agonister till de olika receptorererna kan kroppen påverkas genom att motverka eller stimulera effekterna som serotonin har. På detta sätt kan en mängd sjukdomar som berör det kardiovaskulära systemet hos hundar behandlas på olika sätt. Om forskningen lyckas räta ut de frågetecken gällande serotonin och 5-HT-receptorer som finns kan eventuellt patogenesen hos fler sjukdomar förstås och nya behandlingsalternativ hittas.

3. MATERIAL OCH METODER

För att hitta artiklar och material till detta arbete har information sökts för att få grundkunskap, i fysiologi-, biokemi, och patologiböcker. Sökmotorer har även använts, då i första hand PubMed men även Web of Science. De sökord som framför allt har använts är; *Serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT, canine cardiovascular system* och de begrepp som använts är *5-HT/ 5-hydroxytryptamine/ Serotonin function in the canine cardiovascular system, 5-HT/ 5-hydroxytryptamine/ Serotonin receptors*.

Efter att ha sökt efter artiklar från alla årtal har de som är utdaterade, på grund av ny vetenskap, sållats bort. Artiklars referenslista har även använts för att hitta specifika artiklar som de refererande artiklarna använt sig av.

Många artiklar har hittats just på detta sätt då det finns en uppsjö av artiklar som inriktar sig på 5-HT-receptorers funktion i specifika kärl. Eftersom det är nödvändigt att först få en helhetsbild av serotonins funktion i det kardiovaskulära systemet hos hundar har artiklar som inriktar sig på specifika kärl eller en specifik receptor studerats för att få en djupare kunskap om en effekt vilken kan anses ha extra stor betydelse för att få en klar bild av sammanhanget.

Då serotonin har många funktioner utanför det kardiovaskulära systemet har det varit nödvändigt att göra en avgränsning då många artiklar beskriver hur serotonins inverkan på ett visst kärl i sin tur kan påverka en annan del av kroppen och denna uppsats är inriktad på endast det kardiovaskulära systemet.

4. LITTERATURÖVERSIKT

4.1 Serotonin

4.1.1 Syntes av serotonin

Syntesen av serotonin, vars prekursor är den essentiella aminosyran tryptofan, sker till ca 95 % i tarmsystemets enterkromaffina celler (Ni W. et al. 2006). De resterande ca 5 % syntetiseras bland annat i rafekärnor i hjärnstammen som innehåller stora delar av kroppens serotonerga nervceller (celler som utsöndrar serotonin) och i neuroendoteliala celler som beklär lungorna. Kardiomyocyter och även vissa celler i njurarna kan till viss del syntetisera serotonin (Ni W. et al. 2006). Den nuvarande förståelsen av hur serotonin kan komma att finnas fritt i cirkulationen är att trombocyter tar upp serotonin via 5HT-transportören (5HTT) eller 5-HT-återupptagstransportören *SERT*. Det lagras sedan i trombocyternas granula och släpps vid behov ut i kärlbädden med hjälp av *SERT* (Ni W. et al. 2006).

Syntesen av serotonin regleras av det begränsande enzymet tryptofan-hydroxylas. Detta enzym reglerar hastigheten och begränsar mängden serotonin som syntetiseras genom att föra över en hydroxylgrupp till tryptofans bencylring. En efterföljande dekarboxylering av aminosyradekarboxylaser leder sedan till att serotonin, 5-HT, bildas.

4.1.2 Serotonins funktion vid kärlskada

Utöver att verka i nervsystemet är serotonin även verksamt i icke-neuronala celler såsom trombocyter och celler tillhörande immunförsvaret (McGoon M.D. et al. 1984).

Trombocyter bär på serotonin i sina granula och det spelar en viktig roll i hemostas vid exempelvis en kärlskada. När ett blodkärl skadas kan trombocyter binda till kollagen som blivit blottat då kärlets endotel skadats. Trombocyterna fäster här med hjälp av en intermediär kallad *von Wildebrandts faktor (vWf)* vilket är ett plasmaprotein som utsöndras av endotelceller och trombocyter (Vander et. al. *Human Physiology: The Mechanism of body* 2001). Von Wildebrandts faktor binder till blottade kollagenmolekyler, förändrar deras struktur och gör det möjligt för dem att binda trombocyter. På detta sätt skapar *vWf* en brygga mellan det skadade kärlet och trombocyterna (ibid.). De trombocyter som bundit till kollagen triggas att släppa ut sina granula innehållande serotonin. Detta verkar lokalt för att framkalla ett flertal förändringar gällande metabolism, form och uppsättning av ytprotein hos trombocyterna (*platelet activation*). Ytterligare trombocyter fäster sedan till den påbörjade trombocytpluggen genom en positiv feedback-mekanism kallad *platelet aggregation* (ibid.)

Serotonin är en viktig vasoaktiv amin som släpps fri vid dessa processer och fungerar även som en vasokonstriktor genom att binda till receptorer som finns i kärnen (Moiser D.A. *Pathologic Basis of Veterinary Disease* 2012).

Serotonin har alltså stor betydelse för bland annat vasokonstriktion och för bildningen av tromber i det kardiovaskulära systemet.

4.1.3 5-HT-receptorerna (Serotoninreceptorerna)

Komplexiteten av de olika funktionerna som serotonin utgör har förklarats genom dess funktion att interagera med specifika receptorer kallade 5-HT-receptorer (se figur 1). Dessa

receptorer finns utspridda i det centrala och perifera nervsystemet, glatt muskulatur i kärlen, endotel och hjärtvävnad (Villalón C.M. et. al. 2007).

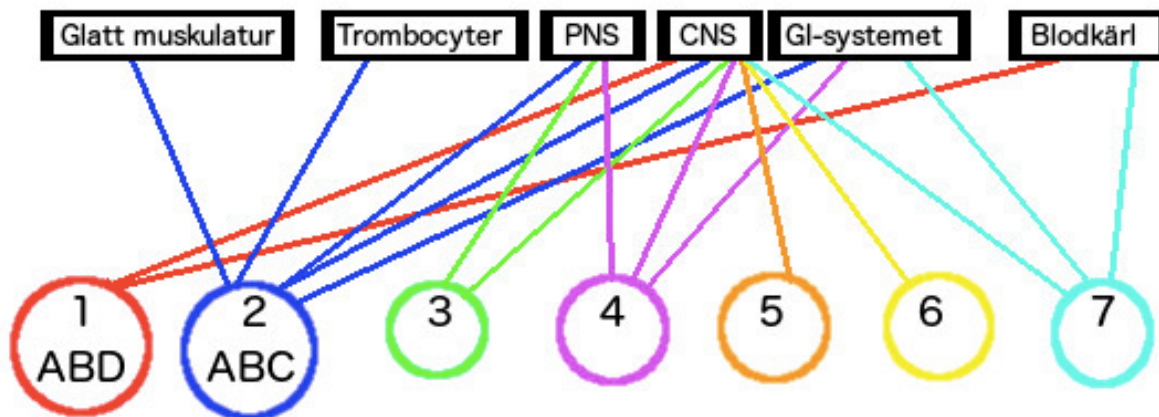
När serotonin binder in till sina receptorer i det kardiovaskulära systemet kan olika svar framkallas. Dessa svar är; bradykardi eller takykardi, hypotension eller hypertension samt vasodilatation eller vasokonstriktion. Svaret beror utöver djurets art på ett flertal parametrar. Kärnbädden i fråga, de fysiologiska förhållandena som råder och även de specifika 5-HT-receptorer som serotonin binder till spelar alla in på den slutgiltiga effekten. Dessa receptorer är en grupp G-proteinkopplade eller kemiskt styrda (ligand-gated) jonkanaler som finns utspridda i CNS samt PNS.

Receptorn kan vara positivt eller negativt kopplad till adenylatcyklas. Detta innebär att den är kopplad antingen till stimuleringen eller inhiberingen av adenylatcyklas (Hirst W.D. et. al. 1997). En positivt kopplad receptor stimulerar adenylatcyklas vilket i sin tur sedan katalyserar omvandlingen av ATP till cAMP och pyrofosfat. cAMP kan i sin tur sedan aktivera olika proteinkinaser, framför allt proteinkinasa A.

5-HT-receptorerna är uppdelade i sju huvudfamiljer, 5-HT₁₋₇, baserade på struktur, funktion och transduktion. Dessa huvudfamiljer är vidare uppdelade i undergrupper enligt nedanstående (Hoyer D. et. al. 1994);

- 5-HT₁-receptorer: Dessa receptorer återfinns i hjärnan. De svarar i huvudsak genom inhibering av neurotransmittorer och är negativt kopplade till adenylatcyklas.
 - 5-HT_{1A}-receptorer: Återfinns i CNS, framför allt i hippocampus och cortex. Nyligen gjorda studier visar att aktiveringen av dessa receptorer leder till en sänkning av feber och vasokonstriktion av kärl i huden i samband med inflammatoriska processer (Nagatomo T. et. al. 2004). Aktiveringen kan även orsaka hypotermi (ibid.).
 - 5-HT_{1B}-receptorer: Dess bindningsplatser är artspecifika och återfinns i hjärnvävnad hos möss medan den är frånvarande hos hundar och andra däggdjur (Nagatomo T. et. al. 2004)
 - 5-HT_{1D}-receptorer: Dessa receptorer har lokaliserats i hjärnan hos olika däggdjur såsom bland annat kanin, hund, gris och människa där de orsakar vasokonstriktion. (Nagatomo T. et. al. 2004, Hoyer D. et. al. 1994)
 - 5-HT_{1E & 1F}-receptorer: Inte mycket är känt om dessa nyupptäckta receptorer men de förefaller sig vara negativt kopplade till adenylatcyklas (Nagatomo T. et. al. 2004).
- 5-HT₁-like receptors: Dessa närbesläktade receptorer anses kunna förmedla både vasokonstriktion och vasodilatation (Hoyer D. et. al. 1994). Enligt Cambridge D. et. al. (1995) finns det åtminstone fem olika sorter av denna receptor men inte tillräckligt mycket är känt om undergrupperna för att kunna klassificera dem.
- 5-HT₂-receptorer: 5-HT₂-receptorn är kopplad till kontraktionen av glatt muskulatur, trombocyttaggregation, bildandet av tromber och även arteriella spasmer (Nagatomo T. et. al. 2004). Dessa receptorer är av särskilt intresse på grund av dess potential att förmedla många både centrala och perifera funktioner av serotonin.

- 5-HT_{2A}-receptorer: Denna receptortyp är kopplad till kontraktion av glatt muskulatur både i och utanför kärlbädden, trombocyttaggregation samt har relevans i åkommor såsom migrän och psykisk depression.
- 5-HT_{2B}-receptorer: Denna undergrupp är kopplad till sammandragning av glatt muskulatur i magsäcken och även till kontraktion av lungartärer.
- 5-HT_{2C}-receptorer: Denna receptor har lokaliserats nästan uteslutande till hjärnan (Nagatomo T. et. al. 2004) och det finns teorier om att den bland annat styr volymen och sammansättningen av den cerebrospinala vätskan (Hoyer D. et. al. 1994), har betydelse gällande erektion, utsöndring av oxytocin som fäster på celler i glatt muskulatur samt serotonergisk reglering gällande kroppsvikt och födointag.
- 5-HT₃-receptorer: Dessa receptorer är associerade uteslutande med nervceller i CNS och PNS. Kardiovaskulära effekter genom aktivering av denna receptor innebär bland annat vasodilatation och bradykardi genom förstärkande effekter på autonoma nervsystemet (Nagatomo T. et. al. 2004).
- 5-HT₄-receptorer: Denna typ av receptor finns i många organ inklusive hjärnan, gastrointestinala systemet, urinblåsan och hjärtat. I hjärtat leder aktivering av denna receptor till takykardi men dess huvudsakliga roll anses dock vara att förstärka nervsignalen i det gastrointestinala systemet och förmedla effekten som 5-HT har på tarmperistaltiken (Hoyer D. et. al. 1994).
- 5-HT₅-receptorer: Inte mycket är känt om denna receptortyp annat än att den är uppdelad i två underfamiljer; 5-HT_{5A} och 5-HT_{5B} (Nagatomo T. et. al. 2004). Trots att dessa receptorer är mycket farmakologiskt lika 5-HT₁-receptorer (Hoyer D. et. al. 1994) genom att de exempelvis har hög affinitet för bland annat methiotepin, vilken är en antagonist till 5-HT₁-receptorer, är de dock strukturellt olika 5-HT₁-receptorerna. De klassas därför som en egen grupp.
- 5-HT₆-receptorer: Likt 5-HT₄- och 5-HT₇-receptorerna är denna receptor positivt kopplad till adenylatcyklas. Dess lokalisering i hjärnan och höga affinitet för neuroleptika gör att det spekuleras om att denna receptor kan vara mål-receptor för antipsykotiska substanser (Murphy et al., 1999). Det finns inga bevis för att denna receptor finns i perifera vävnader (Hoyer D. et. al. 1994).
- 5-HT₇-receptorer: Genom *Northern Blot*-analys har det visats att denna receptor övervägande uttrycks i hjärnan hos gnagare (Hoyer D. et. al. 1994) och människor (Nagatomo T. et. al. 2004). De har hög affinitet för antidepressiva och antipsykotiska läkemedel (Murphy et al., 1999). Vidare förmedlar dessa receptorer vasodilatation i externa karotiskärlet och avslappning av glatt muskulatur i artärer i cerebellum hos hundar (Terron J.A. et. al. 1999)



Figur 1. 5-HT-receptorernas samband till kroppens olika system, vånader och celler. (Receptorer vars funktion inte är tillräckligt känd för att kunna gruppera är utelämnade)

4.2 Serotonins inverkan på det kardiovaskulära systemet

4.2.1 Hjärtfrekvens

Som angivet tidigare kan serotonin ge både bradykardi och takykardi. De bakomliggande orsakerna till detta har, enligt en reviewartikel av Saxena P.R. et. al. (1990), studerats väl. Den huvudsakliga effekten av serotonin hos olika arter med ett fullt fungerande och aktivt CNS samt intakt vagus nerv är en intensiv men relativt snabbt övergående bradykardi. Denna bradykardi kan förhindras genom blockering av ganglier, vagotomi (avskärning av nervus vagus) eller tvärsnitt av ryggraden. Dock kan den serotoninmedierade effekten rörande hjärtfrekvens i vissa situationer vara den omvända. Med andra ord kan det även orsaka en takykardi. Detta beskrivs i en studie av Noble J.G. et. al. (1959) där försök utfördes på hundar sövda med pentobarbital. I denna studie visade det sig att till och med den minsta dosen serotonin (2.5 µg) som injicerades intravenöst på hundar under narkos gav en tryckökning i lungartärer och karotiska artärer, takykardi, vasokonstriktion och förändringar i hjärtminutvolym. I reviewartikeln av Saxena P.R. et. al. (1990) beskrivs att efter denna takykardi sågs en ökning i koncentrationen av noradrenalin i koronarsinus samt i vena cava och det visade sig att serotonin kan inducera takykardi hos hundar som genomgått vagotomi eller står under narkos. Vid dessa tillstånd är effekterna från det parasympatiska nervsystemet, som orsakar bradykardi, mer eller mindre eliminerade och genom att då inducera frisläppning av noradrenalin kan serotonin framkalla en takykardi.

Bradykardin sker enligt Saxena P.R. et. al. (1990) på grund av en *von Bezold-Jarisch reflex* i vilken 5-HT₃-receptorn är involverad. Denna reflex involverar en rad kardiovaskulära och neurologiska processer vilka leder till en depolarisation av afferenta neuroner i hjärtat och därmed bradykardi.

Vidare beskriver Saxena P.R. et. al. (1990) en *cardiogenic hypertensive chemoreflex* hos hundar som innebär att den övergående sänkningen i hjärtfrekvens beror på en minskning av vagal och sympatisk nervaktivitet orsakad av serotonin och detta efterföljs sedan av takykardi.

I försök som utfördes på marsvin (ibid.) så uppfattades det som att den huvudsakliga verkan av serotonin, genom bindning till receptorer i hjärtat, var via en frisläppning av katekolaminer (dopamin, noradrenalin och adrenalin) från binjuren. 5-HT₁-like-receptorer och 5-HT₂-

receptorer i binjuren hos hundar har en liknande inverkan genom receptormedierad frisläppning av katekolaminer (Villalón C.M. et. al. 2007, Saxena P.R. et. al. 1990).

4.2.2 Vasokonstriktion och Vasodilatation

En injektion av serotonin i CNS har rapporterats kunna orsaka depressoriska så väl som pressoriska effekter på kärlbädden (Villalón C.M. et. al. 2007, Saxena P.R. et. al. 1990). Hur pass kraftiga dessa effekter är beror på platsen som 5-HT appliceras, arten, dosen och om individen är vid medvetande eller under narkos samt status gällande tonus i kärlen. Detta kan förklaras med att det i olika delar av CNS finns olika serotonin receptorer.

Enligt Villalón C.M. et. al. (2007) står det dock klart att CNS påverkan på det kardiovaskulära systemet genom serotoninreceptorer beror huvudsakligen på 5-HT_{1A} och 5-HT₂.

5-HT_{1A}-receptorn framkallar sympatisk inhibition, hypotoni och bradykardi medan 5-HT₂-receptorn framkallar sympatisk stimulering och hypertoni (Villalón C.M. et. al. 2007).

En mekanism som bidrar till avslappning av kärl är *endotelberoende vasorelaxation* (Saxena P.R. et. al. 1990). I försök då endotel är frånvarande visade sig de avslappnande effekterna av serotonin minska. Dessa fynd pekar på att serotonin kan stimulera frisättningen av kväveoxid, (NO), genom att huvudsakligen binda till 5-HT₁-receptorer. Kväveoxid fungerar avslappnande på glatt muskulatur som finns i blodkärlen och bidrar därför till en vasorelaxation (Alberts et. al. *Molecular Biology Of The Cell* 2002).

4.2.3 Blodtryck

Serotonins påverkan på det arteriella blodtrycket kan delas upp i tre faser. Till en början sker en kort men intensiv minskning av trycket, hypotension. Den initiala hypotensionen följs av en ökning, hypertension, och avslutningsvis sker en ihållande hypotension (Saxena P.R. et. al. 1990 & Villalón C.M. et. al. 2007).

Hypertensionen som sker mellan sänkningarna varierar kraftigt mellan olika arter. Hos kanin är denna fas obetydlig medan den hos hund kan vara kraftig (Saxena P.R. et. al. 1990). Dessa skillnader kan bero på receptorernas typ och deras distribution hos olika arter.

Den första fasen som innebär vasodepression är ett resultat av den intensiva bradykardin och den minskade hjärtminutvolymen som aktivering av 5-HT₃-receptorer leder till.

Den andra fasen, som är ett vasopressoriskt svar på serotonin och innebär en tryckökning, beror på aktivering av 5-HT₂-receptorer som finns utspridda i kärlbädden och även i binjuren hos hund. Aktivering av dessa receptorer i binjuren leder till en frisättning av katekolaminer. De kärlsammandragande effekterna av serotonin, på både artärer och vener, beror framför allt på 5-HT₂-receptorer men i hundars kraniala blodkärl, v. safena samt de interna och externa karotiska artärerna beror det även till viss del på 5-HT₁-receptorer. Dessa, 5-HT₁-receptorer är negativt kopplade till adenylatcyklas och verkar i vissa kärl tillsammans med 5-HT₂-receptorerna för att framkalla vasokonstriktion (Villalón C.M. et. al. 2007)

Den tredje och sista fasen som innebär en ihållande vasodepression har visat sig bero på 5-HT₇-receptorer (Centurión D. et. al. 2004).

Denna receptor har få strukturella likheter med de andra 5-HT-receptorerna men den är lik 5-HT₄- och 5-HT₆-receptorerna på så sätt att den är positivt kopplad till adenylylcyklas (Hoyer D. et. al. 1994).

Det har visats att receptorerna som framkallar vasodilatationen blir stimulerade och blockerade av substanser som har hög affinitet till 5-HT₇-receptorer in vitro och därmed dragit slutsatsen att det är denna receptor som är ansvarig för den tredje fasen (Centurión D. et. al. 2000)

Trots att bevisen pekar på att 5-HT₇-receptorn bär det huvudsakliga ansvaret för vasodilatationen påpekar Saxena P.R. et. al. (1990) att flera mekanismer, som verkar tillsammans, antagligen ligger bakom denna process.

I blodkärl där både 5-HT₂- och 5-HT₇-receptorer som framkallar motsatta effekter på kärlen finns, så beror det slutgiltiga svaret på flera faktorer. Den pre-existerande muskeltonusen, dosen serotonin som administreras i experimentet och antalet av de båda receptorerna som finns närvarande i kärlet har alla inverkan. Försök som Saxena P.R. et. al. (1990) beskriver visar därmed på att antalet 5-HT₂- och 5-HT₇-receptorer som finns varierar i olika delar av en individs kärlbädd.

5-HT₇-receptorer hittas framför allt i arterioler och metarterioler som utgör det huvudsakliga perifera motståndet mot blodflöde. 5-HT₁-receptorer hittas framför allt i arteriovenösa anastomoser medan vasokonstriktorreceptorn 5-HT₂ lokaliseras framför allt till större blodkärl. På grund av detta kan serotonin omdirigera blodflödet i kroppen. Trots en minskning av totalt blodflöde så ökar blodflödet i mindre blodkärl, såsom arterioler, och därmed ökar blodflödet i till exempelvis i huden. Serotonin orsakar alltså vasodilatation i vissa kärl medan det orsakar vasokonstriktion i andra (Saxena P.R. et. al. 1990).

Serotonins inblandning i den sympatiska neurotransmissionen påverkar även det kardiovaskulära systemet. Exempelvis påtalar Villalón C.M. et. al. (2007) att hos hundar som befinner sig i narkos framkallar serotonin en vasodilatation i de interna karotiska kärlen när den sympatiska vaskulära tonusen är hög och en konstriktion när tonusen är låg.

4.3. Sjukdomar kopplade till serotonin

Serotonin anses vara kopplat till en rad sjukdomar i hjärtmuskel, klaffar och kärl.

Myxomatös mitralisklaffdegeneration (MMVD) är en av de vanligaste hjärtsjukdomarna hos hundar. Enligt Oyama M.A. et. al. (2009) lider cirka en tredjedel av alla hundar över tio års ålder av sjukdomen.

Sjukdomen innebär att påverkade klaffsegel blir förtjockade och uppdrivna samt ihopdragna runt kanterna. Efterhand som sjukdomen fortskrider övertar de förtjockade delarna och knutorna större delar av klaffen. Klafftrådarna (chordae tendineae) kan även bli förtjockade och gå av vilket kan leda till ett framfall (prolaps) av klaffseglen in i förmaket.

Effekten som serotonin har på klaffarna hos vuxna hundar är inte helt känd men det spelar sannolikt, tillsammans med *SERT*, en roll i att bibehålla en välmående klaff (Oyama M.A. et. al. 2009). Teorier om förmågan hos serotonin att kunna aktivera myofibroblaster och därigenom ha en viktig roll i utvecklingen och fortskridandet av sjukdomen beskrivs av Oyama M.A. et. al. (2009). *SERT* tar upp serotonin vilket sedan bryts ned av enzymet monoaminoxidas (MAO) till huvudmetaboliten 5-hydroxyindol-ättiksyra (5-HIAA). 5-HIAA utsöndras sedan via urinen. Genom detta upptag fungerar *SERT* som en viktig *clearance* mekanism för serotonin i mitralisklaffen. Skulle *SERT* inte finnas närvarande har det visats att förhöjda nivåer av 5-HT-signalering kan inducera valvulära interstitialceller (VIC) att differentiera och orsaka skador på klaffen (ibid.). Hos både människor och hundar är differentieringen från valvulära interstitialceller till myofibroblaster ett tecken som är patognomont för klaffskador.

I en artikel av Ljungvall et. al. (2013) mättes serumkoncentrationen av serotonin hos hundar och det visade sig att hund med långt gånge *MMVD* hade lägre koncentrationer av serotonin än hundar i tidiga stadier av sjukdomen. Av detta drogs slutsatsen att serotonin möjligen har en större roll i tidiga stadier av sjukdomen än i sena stadier. Hos Cavalier King Charles Spaniel var serotoninkoncentrationen i serum högre än hos andra raser. Detta kan vara en bidragande orsak till att denna ras är predisponerad att utveckla *MMVD* vid ung ålder. Ljungvall et. al. (2013) diskuterar även det fria serotoninet i cirkulationen och dess potentiella roll vid utveckling av sjukdomen. Serotonins roll i *MMVD* är inte fullt förstådd men det är känt att koncentrationen av serotonin i cirkulationen beror på en jämvikt i syntes, upptag eller frisättning från trombocyter och metabolism av substansen (ibid.). En ökning i koncentration av serotonin kan alltså bero på ett minskat upptag eller ökad frisättning från trombocyterna (eller båda) i kombination med ökad serotoninsyntes. Denna ökade koncentration av serotonin skulle sedan möjligen kunna orsaka myxomatösa skador på klaffbladen.

Med ovan sagt beskriver Oyama M.A. et. al. (2009) en hypotes om hur serotonin är involverat i *MMVD* hos hundar. Om hjärtat på något sätt blir skadat kan detta leda till att en klaff inte återfår sin fulla funktion. Detta kan i sin tur leda till återflöde av blod från klaffen till förmaket (valvulär insufficiens) och mekaniska skador på klaffbladens endotel vilket blottar det underliggande kollagenet. Det blottade kollagenet uttrycker adhesionsmolekyler till vilka trombocyter innehållande serotonin kan fästa till. I en reaktion tidigare beskriven i denna uppsats, fäster fler och fler trombocyter (trombocyt aggregation) och detta stimulerar serotonin produktion och sekretion. Även den autokrina produktionen av serotonin ökar. Detta tillsammans med andra serotoninstimulerande mekanismer leder till en ökning av

serotoninsignalering. Serotonin binder till specifika 5-HT bindande receptorer på VIC och detta leder till aktivering av processer som leder till att VIC differentierar till aktiva myofibroblaster vilka kan orsaka patologiska förändringar av klaffen genom exempelvis ansamling av glukosaminoglukaner.

Angina Pectoris är en sjukdom som orsakas av förminskat flöde i kranskärnen och kan leda till ischemi i myokardiet. Sjukdomen orsakas ofta av en stenos beroende på åderförkalkning. Då serotonin är en vasokonstriktiv substans är det möjligt att det kan ha en förvärrande verkan på tillståndet. Ichikawa Y. et. al. (1989) beskriver i en experimentell studie hur sammandragning av ett stort kranskärl medverkar till att utveckla en serotonininducerad ischemi i myokardiet hos hundar. Studien visade att i kransarterioler fungerade serotonin vasodilaterande medan det i större kransartärer fungerade vasokonstriktivt. Vid inducerad dynamisk stenos (då kärlet bibehåller sin rörlighet, i motsats till fixerad stenos) orsakad av en ballong i kärlet, så bidrog serotonin till att utveckla ischemi i myokardiet hos hunden. Ichikawa Y. et. al. (1989) beskriver två möjliga orsaker till detta.

För det första så behåller kärlet sin rörlighet vid den dynamiska stenosen och därmed kan serotonin verka vasokonstriktivt på artären och bidra till ischemi.

För det andra kan serotonin orsaka en minskning av trycket sekundärt till en dilatation av arterioler och därigenom sker, motsägelsetfullt nog, en passiv avsmalning av delen där förträngningen sitter (ibid.)

4.3.1 Användning av kunskap om serotonin och behandling av sjukdomar

Genom vetskap om farmakologin av serotonin kan denna substans användas för att behandla en rad sjukdomar och åkommor relaterade till det kardiovaskulära systemet. Bland dessa sjukdomar nämns av Saxena P.R. et. al. (1990) hjärtsjukdomar, ischemiska- och hypertonisjukdomar samt migrän (hos människor).

Patofysiologin bakom migrän är inte helt klarlagd men det finns tre huvudteorier. Dessa tre teorier är den *vaskulära teorin*, *hjärnhypotesen* och *inflammationshypotesen*.

Den vaskulära teorin föreslår att orsaken till migrän är en intracerebellär vasokonstriktion som orsakar auran (Rang H.P. et. al. *Rang and Dale's Pharmacology* 2012). Auran följs av en extracerebellär vasodilatation som orsakar huvudvärken (ibid.). Huvudvärken kommer enligt denna teori inte från själva hjärnan utan snarare från omliggande strukturer i kraniet, ex hjärnhinnorna, och huvudvärken påstås då komma som en följd av kärlvidgning av artärer i dessa strukturer.

Med utgångspunkt ur denna teori skulle serotonin kunna fungera som en vasokonstriktor och därför kunna avbryta eller lindra migrän (Saxena P.R. et. al. 1990).

Eftersom serotonin fungerar vasokonstriktivt på stora artärer kan substanser som ex Urapidil (en 5-HT_{1A}-agonist) och Ketanserin (en 5-HT_{2A}-antagonist) användas för att behandla högt blodtryck i systemiska artärer som ansvarar för blodtillförseln till kroppen utöver lungorna (systemisk hypertoni) (Villalón C.M. et. al. 2007)

Urapidil kan minska det perifera blodtrycket genom att stimulera 5-HT_{1A}-receptorer och Ketanserin genom att blockera 5-HT_{2A}-receptorer som framkallar vasokonstriktion.

Hypertoni i lungartärerna kan även behandlas. I farmakologiska experiment har det visats att både 5-HT_{1B}- och 5-HT_{2B}-receptorer är involverade i pulmonär hypertension på så sätt att de orsakar vasokonstriktion i dessa kärl (MacLean M.R. 1999) hos människor. Genom att då använda antagonister för dessa receptorer kan potentiellt det höga trycket i lungartärerna även hos hundar behandlas då dessa receptorer utgör samma effekt hos hundar som hos människor (Nagatomo T. et. al. 2004).

Centurión D. et. al. (2002) beskriver att serotonin kan orsaka takykardi i ett hälsosamt råtthjärta. Denna takykardi orsakas genom stimulering av 5-HT_{2A}-receptorer och vid hjärtsvikt är även 5-HT₄-receptorerna verksamma.

5-HT₄-receptorer har visat sig kunna orsaka en ökning av hjärtfrekvens och kontraktilitet i människans hjärta och därmed har det föreslagits att 5-HT₄-receptorantagonister skulle kunna användas för behandling av arytmier. Dock har inte effekten av serotonin vid arytmier kunnat fastslås och Villalón C.M. et. al. (2007) anser därför att det är tveksamt om antagonister till dessa receptorer skulle kunna användas som medicinering vid arytmiska tillstånd hos hundar.

5. DISKUSSION

Flera olika system och funktioner i hundens kropp kan påverkas av serotonin, däribland det kardiovaskulära systemet. Serotonin kan framkalla bradykardi eller takykardi, hypotension eller hypertension och ha vasodepressiva eller vasopressoriska effekter. Gällande hjärtfrekvens framkallar serotonin i huvudsak (hos individer med ett fullt fungerande CNS samt intakt vagus nerv) bradykardi (Saxena P.R. 1990). Detta svar kan dock under vissa omständigheter vara det omvända (Noble J.G et. al. 1959). Genom att hålla hunden under narkos, utföra vagotomi eller på annat sätt eliminera effekterna från det parasympatiska nervsystemet, kan serotonin istället orsaka takykardi (ibid.).

Att serotonin kan orsaka vasokonstriktion eller vasodilatation har bland annat visats genom experiment då serotonin injicerats i CNS på försökshundar (ibid.). Hur pass kraftiga dessa effekter är beror bland annat på de fysiologiska förhållandena som råder, på dosen som administreras men även på arten som experimentet utförs på (ibid.). Det står dock klart att CNS påverkan på det kardiovaskulära systemet genom serotoninreceptorer huvudsakligen beror på 5-HT_{1A}- och 5-HT₂-receptorer (Villalón C.M. et. al. 2007).

Den effekt serotonin har på det arteriella blodtrycket kan delas upp i tre faser (Saxena P.R et. al. 1990). Till en början sker en hypotension. Detta följs av en hypertension som kan variera i styrka hos olika arter men som hos hund är kraftig. Den tredje och sista fasen utgörs av en ihållande hypotension. De olika faserna beror på aktivering av olika receptorer som framkallar olika svar i det kardiovaskulära systemet (ibid.).

Effekterna av serotonin gällande hjärtfrekvens, vasokonstriktion, -dilatation och blodtryck hänger logiskt nog mycket väl ihop. Det ena kan påverka det andra som i sin tur påverkar det tredje.

På samma sätt som serotonin är kopplat till en rad nödvändiga funktioner i det kardiovaskulära systemet hos hund är det även kopplat till en rad sjukdomar i samma system. Efter att ett antal artiklar rörande ämnet studerats är det tydligt att det inte nödvändigtvis är själva substansen serotonin som står i fokus utan snarare är det dess olika 5-HT-receptorer. Genom att aktivera eller blockera dessa receptorer kan deras funktion stimuleras eller hämmas och därmed kan en önskad effekt, vid exempelvis olika sjukdomstillstånd, framkallas. 5-HT-receptorerna finns utspridda i varierande uppsättning i hundens kardiovaskulära system. Dess uppsättning tillsammans med de rådande fysiologiska förhållandena i kroppen spelar in på den slutgiltiga effekten som aktivering av receptorerna leder till (Villalón C.M. et. al. 2007).

Myxomatös mitralisklaffdegeneration (*MMVD*) är en vanlig hjärtsjukdom hos hundar (Oyama et. al. 2009). Rollen vilken serotonin spelar vid denna sjukdom är inte helt fastställd men det finns olika teorier beskrivna. Hos Cavalier King Charles spaniel är koncentrationerna av serotonin högre än hos andra hundar och denna ras är även predisponerad att drabbas av sjukdomen (Ljungvall et. al. 2013). I studien av Ljungvall et. al. (2013) mättes serumkoncentrationer av serotonin och det visades att hundar med långt gången *MMVD* hade lägre koncentrationer av serotonin i serum än yngre individer som befann sig i tidiga stadier av sjukdomen. Av detta drogs slutsatsen att serotonin har en större betydelse i de tidiga stadierna av sjukdomen än i de sena. Det är dock okänt om förändringar i

serotoninkoncentration hos hundar som lider av *MMVD* beror på den perifera produktionen av serotonin, lokal produktion av serotonin i mitralklaffen eller både och.

Det även studier som påvisar att serotonin kan fungera som en bidragande faktor till att en ischemi i myokardiet utvecklas (Ichikawa et. al. 1989). Eftersom serotonin kan fungera som en vasokonstriktiv substans kan ischemin utvecklas när blodflödet i kranskärl är förminskat på grund av en stenos (ibid.). Kunskapen om serotonins funktion i kroppen och den roll det spelar vid olika sjukdomstillstånd kan användas för att behandla sjukdomar och åkommor som drabbar det kardiovaskulära systemet. Högt blodtryck skulle exempelvis kunna behandlas genom att använda antagonister för de 5-HT-receptorer vars aktivering leder till ett ökat tryck och arytmier skulle möjligen kunna behandlas genom att använda 5-HT₄-receptoragonister (Villalón et. al. 2007).

Serotonin har, som tidigare påpekats, många viktiga funktioner rörande det kardiovaskulära systemet hos hundar. En del av dessa funktioner kan dock i vissa situationer vara sådana som vill undvikas för djurets hälsas skull. Detta kan göras just genom att utveckla antagonister för de receptorer vars aktivering framkallar den specifika effekt som vill undvikas. På samma sätt kan agonister för 5-HT-receptorerna utvecklas för att framkalla fördelaktiga svar. De olika receptorerna, 5-HT₁₋₇, har varierande effekt (Hoyer D. et. al. 1987). Både beroende på vilken receptortyp som blir aktiverad men även var i kroppen den befinner sig. Receptorer som tillhör samma huvudfamilj kan ha rakt motsatta effekter både i och utanför det kardiovaskulära systemet och medan en receptor medierar en önskad effekt i en del av kroppen kan precis samma effekt vara oönskad i en annan del av samma kropp. Ett exempel på detta är 5-HT_{2B}-receptorerna som är kopplade till sammandragning av glatt muskulatur i magsäcken men även till kontraktion av lungartärer (Nagatomo T. et. al. 2004). På grund av detta måste antagonisterna och agonisterna som används riktas mot de specifika receptorerna för att komma åt just den effekt som eftersöks. Detta faktum gör att stor försiktighet bör iaktas vid användning av en substans som serotonin i medicinskt syfte då den kan ha så många olika effekter i kroppen.

Trots att det finns god kunskap om de flesta 5-HT-receptorerna finns det fortfarande vissa receptorer som det inte finns tillräcklig kännedom om för att utförligt kunna beskriva dess funktion i nuläget. 5-HT₁-like-receptorerna är alla närbesläktade och de anses kunna förmedla både vasokonstriktion och vasodilatation (Hoyer D. et. al. 1994) men enligt Cambridge D. et al. (1995) finns inte tillräcklig kunskap om dessa receptorer för att kunna klassificera dem. Det samma gäller även till viss del för 5-HT₅-receptorerna (Nagatomo T. et. al. 2004). Genom att rätta ut frågetecken som fortfarande finns kan eventuellt en större och mer ingående förståelse fås för de processer som involverar serotonin i hundens kardiovaskulära system. Förhoppningsvis kan ny kunskap leda till att patogenesen hos fler sjukdomar kan kartläggas och då föra veterinärmedicinen framåt inom området.

6. LITTERATURFÖRTECKNING

- Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts Walter (2002). Chapter 14: Cell Communication. I: Gibbs S. (red) *Molecular biology Of The Cell*. 4. ed. New York, NY: Garland Science, ss. 838-839
- Bisgard G.E., Mitchell R.A., Herbert D.A (1979). Effects of Dopamine, Norepinephrine and 5-hydroxytryptamine on the Carotid Body of the Dog, *Respiration Physiology*, vol 37, ss. 61-80
- Cambridge D., Whiting M.V., Butterfield L.J., Marston C. (1995). Vascular 5-HT₁-like Receptors Mediating Vasoconstriction and Vasodilatation: Their Characterization and Distribution in the Intact Canine Cardiovascular System. *British Journal of Pharmacology*, vol. 114, ss.961-968
- Centurion D., Sánchez-López A., Ortiz M.I., De Vries P., Saxena P.R., Villalón C.M. (2000). Mediation of 5-HT-induced Internal Carotid Vasodilation in GR127935- and Ritanserin-pretreated Dogs by 5-HT₇ Receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, vol 362, ss. 169-176
- Centurión D., Ortiz M.L., Sánchez-López A., De Vries P., Saxena P.R., Villalón C.M. (2001). Evidence for 5-HT_{1B/1D} and 5-HT_{2A} Receptors Mediating Constriction of the Canine Internal Carotid Circulation. *British Journal of Pharmacology*, vol. 132, ss. 983-990
- Centurión D., Ortiz M.L., Saxena P.R., Villalón C.M. (2002). The Atypical 5-HT₂ Receptor Mediating Tachycardia in Pithed Rats: Pharmacological Correlation With the 5-HT_{2A} Receptor Subtype. *British Journal of Pharmacology*, vol 135, ss. 1531-1539
- Centurión D., Glusa E., Sánchez-López A., Valdivia L.F., Saxena P.R., Villalón C.M. (2004). 5-HT₇, But Not 5-HT_{2B}, Receptors Mediate Hypotension in Vagosympathectomized Rats, *European Journal of Pharmacology*, vol. 502, ss. 239-242
- Cushing D.J., Cohen M.J., (1992). Serotonin-induced Relaxation in Canine Coronary Artery Muscle, *The Journal Of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 263(1), ss. 123-129
- Haddy F.J., Gordon P., Emanuel D.A. (1959). The Influence of Tone Responses of Small and Large Vessels to Serotonin, *Circulation Research*, vol. 7, ss. 123-130
- Hirst W.D., Price G.W., Rattray M., Wilkin G.P. (1997). Identification of 5-hydroxytryptamine Receptors Positively Coupled to Adenylyl Cyclase in Rat Cultured Astrocytes. *British Journal of Pharmacology*, vol 120, ss. 509-515.
- Houston D.S., Vanhouette P.M., (1987). Comparison Of Serotonergic Receptor Subtypes on the Smooth Muscle and Endothelium of the Canine Coronary Artery, *The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, vol. 244(1), ss. 1-10
- Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R., Hartig P.R., Martin G.R., Mylecharande E.J., Saxena P.R., Humphrey P.P.A (1994). International Union Of Pharmacology Classification Of Receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin), *Pharmacological Reviews*, vol 46(2).
- Ichikawa Y., Yokoyama M., Akita H., Fukuzaki H. (1989). Constriction Of a Large Coronary Artery Contributes to Serotonin-induced Myocardial Ischemia in the Dog With Pliable Coronary Stenosis, *JACC*, vol. 14(2), ss. 449-459

- Kauman A.J., Levy F.O. (2006). 5-Hydroxytryptamine Receptors in the Human Cardiovascular System. *Pharmacology & therapeutics*, vol. 111, ss. 674-706
- Ljungvall I., Höglund K., Lilliehöök I., Oyama M.A., Tidholm A., Tvedten H., Häggström J. (2013). Serum Serotonin Concentration Is Associated with Severity of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs. *J Vet Intern Med*, vol. 27, ss. 1105-1112
- MacLean M.R. (1999). Pulmonary Hypertension, Anorexigens and 5-HT: Pharmacological Synergism In Action?, *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 20(12), ss. 490-495
Review
- McGoon M.D., Vanhouette P.M. (1984). Aggregating Platelets Contract Isolated Canine Pulmonary Arteries by Releasing 5-hydroxytryptamine. *The American Society For Clinical Investigation, Inc*, vol 74, ss. 828-833
- Moiser D.A. (2012). Chapter 2: Vascular Disorders and Thrombosis. I: Rudolph P. (red) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, ss. 70
- Murphy D.L., Wichems C., Li Q., Heils A. (1999). Molecular Manipulations As Tools For Enhancing Our Understanding of 5-HT Neurotransmission, *Trends in pharmacological sciences*, vol. 20(6), ss. 246-252
Review
- Nagatomo T., Rashid M., Muntasir H.A., Mokiya T. (2004). Functions of 5-HT_{2A} Receptor and its Antagonists in the Cardiovascular System. *Pharmacology and Therapeutics*, vol 104, ss. 59-81
- Noble J.G., Nanson E.M., (1959). An Investigation of the Effects of 5-hydroxytryptamine (“Serotonin”) on the Cardiovascular System of the Dog, *Annals of Surgery*, vol. 150, ss.846-853
- Ni W., Watts S.W. (2006). 5-hydroxytryptamine in the Cardiovascular System: Focus on the Serotonin Transporter (SERT). *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 33, ss. 575-583
Brief Review
- Oyama M.A., Levy R.J (2009). Insights Into Serotonin Signaling Mechanisms Associated With Canine Degenerative Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med.*, ss1-10
- Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J., Hendersson G. (2012). Chapter 15: 5-hydroxytryptamine and the Pharmacology of Migraine. I: Hyde M. (red) *Rang and Dale's Pharmacology*. 7. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier ss. 194-201
- Saxena P.R., Villalón C.M. (1990). Cardiovascular Effects of Serotonin Agonists and Antagonists. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol. 15, ss.17-34
Review
- Sumner M.J., Feniuk W., McCormick J.D., Humphrey P.P.A. (1992). Studies on the Mechanism of 5-HT₁ Receptor-induced Smooth Muscle Contraction in Dog Saphenous Vein, *Br. J. Pharmacol*, vol. 105, ss. 603-608
- Terron J.A, Falcon-Neri A. (1999). Pharmacological Evidence For the 5-HT₇ Receptor Mediating Smooth Muscle Relaxation in Canine Cerebral Arteries, *Br J Pharmacol*, vol. 127(3), ss. 609-616
- van Zwieten P.A., Blauw G.J., van Brummelen P. (1990). The Role of Serotonin in Cardiovascular Diseases and Their Treatment, *Cardiovascular Drugs and Therapy*, vol. 4, ss. 1443-1448
- Vander, Sherman, Luciano (2001). Chapter 14: Circulation. I: Iverson B. 8 ed. New York, NY: McGraw-Hill (red). *Human Physiology: The Mechanism of body Function* ss. 354, 453

Vhora S., Chiba S. (1994). Functional 5-HT Receptor Subtypes in the Isolated Canine Common Carotid Artery. *Heart Vessels*, vol. 9, ss. 235-240

Villalón C.M., Centurión D. (2007). Cardiovascular Responses Produced by 5-hydroxytryptamine: A Pharmacological Update on the Receptors/ Mechanisms Involved and Therapeutic Implication. *Naunyn-Schmedeberts's Arch Pharmacol*, vol. 376, ss. 45-63 Review

Ward C.R. (2010). Chapter 295: Gastrointestinal Endocrine Disease. I: Duncan L. (red.) *Veterinary Internal Medicine vol.2. 7. ed.* St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, ss. 1860